

患者さんのための日曜セミナー  
シーズン15  
2020

# 白血病を知ろう

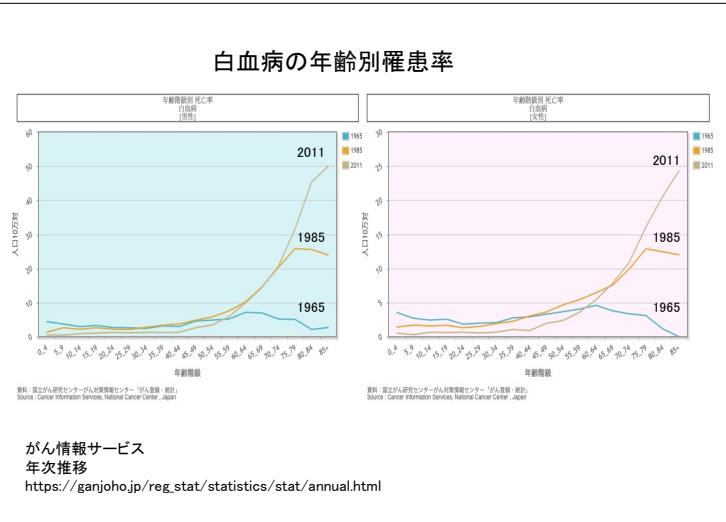
造血幹細胞移植推進拠点病院  
大阪市立大学 血液内科・造血細胞移植科  
日野雅之

## 急性

急性骨髓性白血病(AML)  
急性前骨髓球性白血病(APL)  
急性リンパ性白血病(ALL)

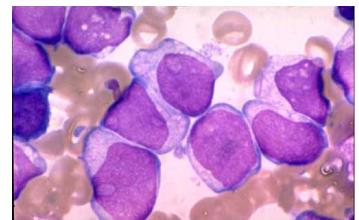
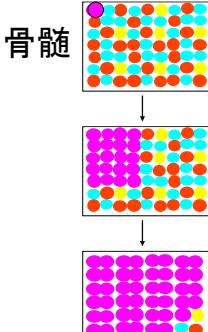
## 慢性

慢性骨髓性白血病(CML)  
慢性リンパ性白血病(CLL)

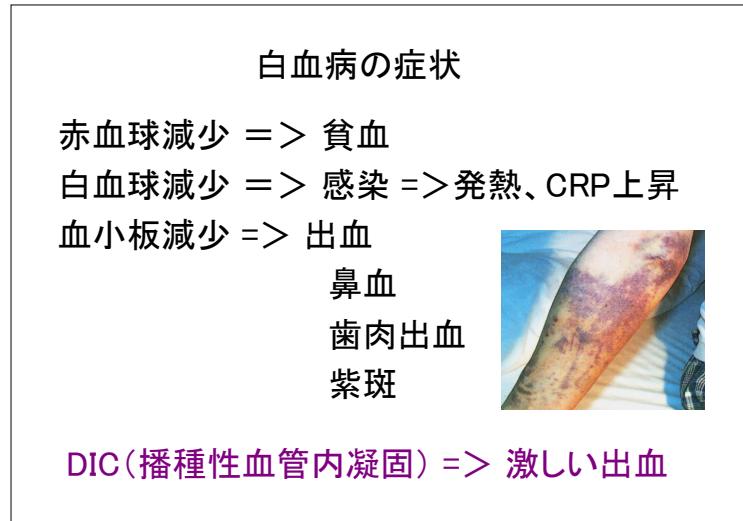


## 急性白血病の発症

### 白血病細胞

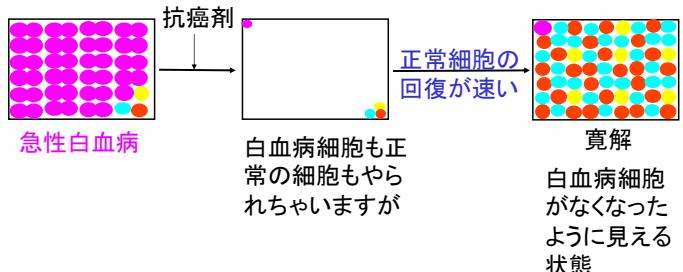


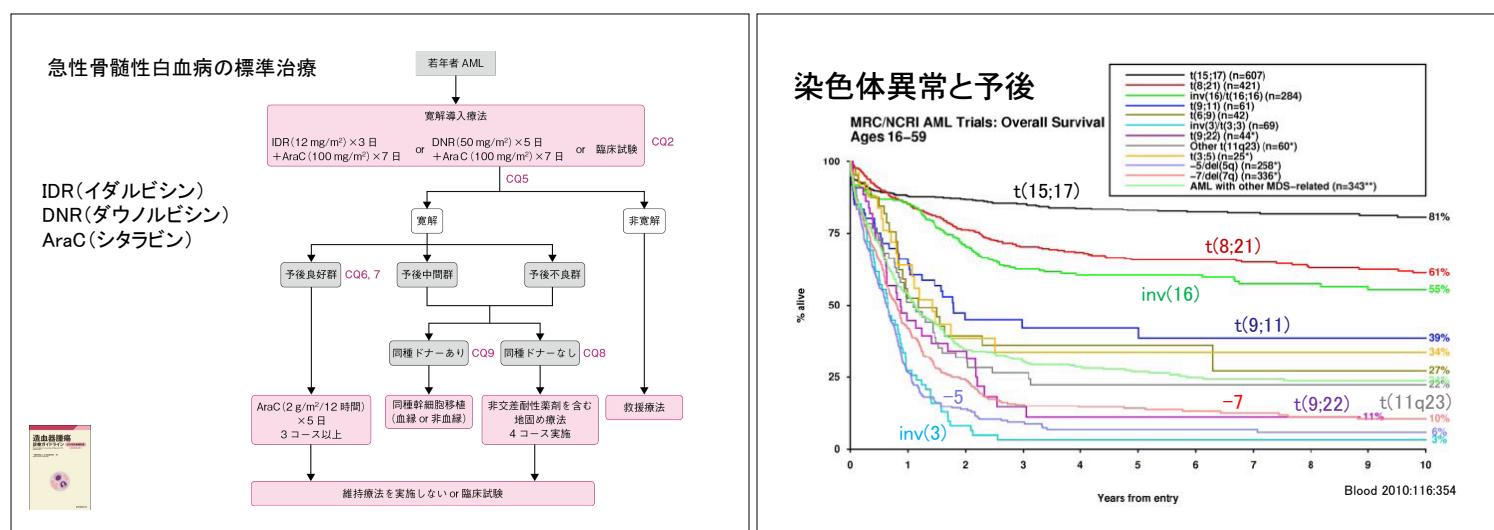
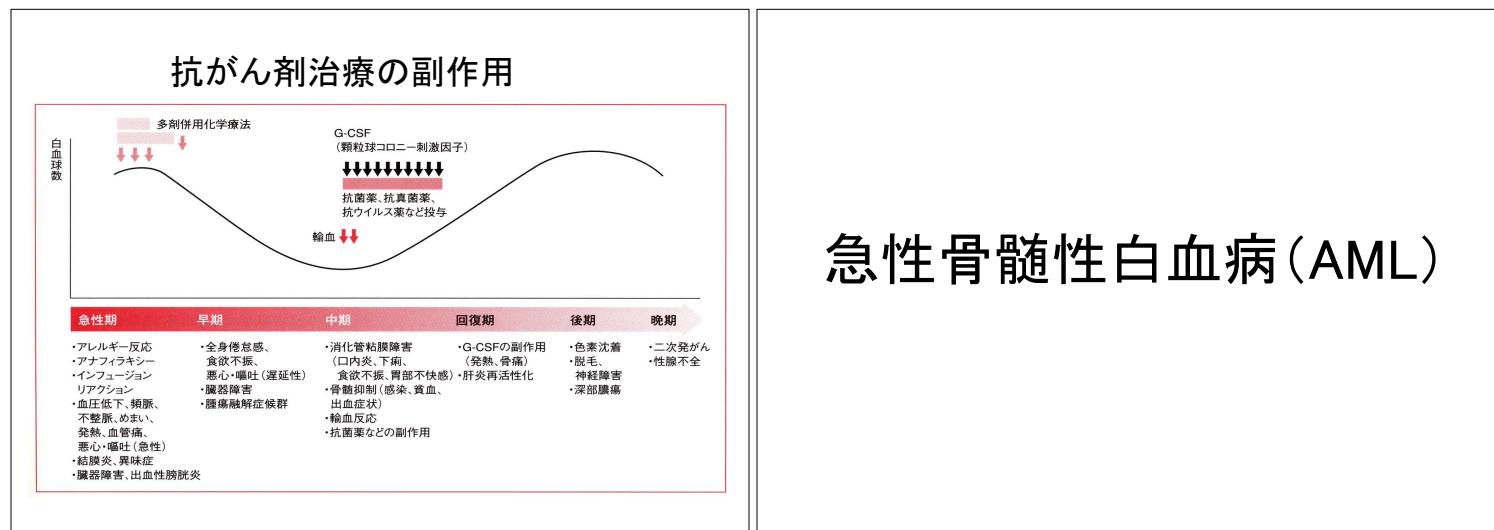
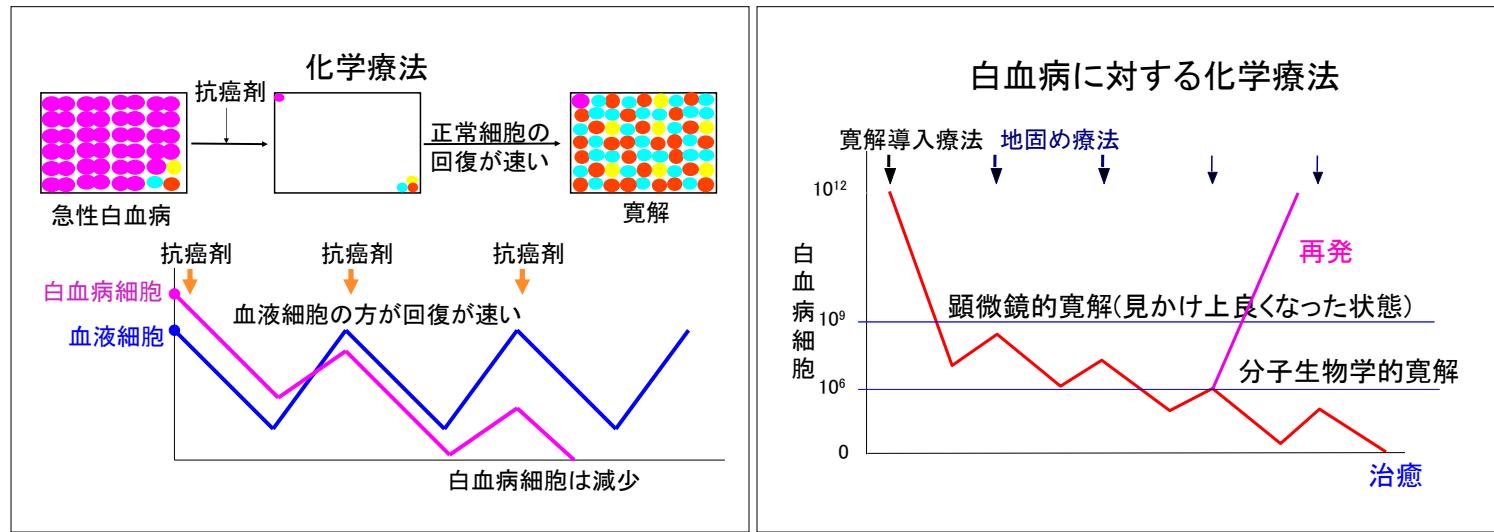
正常赤血球の減少  
正常白血球の減少  
正常血小板の減少



## 急性白血病の治療

抗がん剤がよく効きく





## 染色体異常と予後

予後良好 (ACAの有無を問わず)
t(15;17) (q22;q21)
t(8;21) (q22;q22)
inv(16) (p13q22)/t(16;16) (p13;q22)
中等度予後
予後良好/不良以外のCA
予後不良
abn(3q) [t(3;5) (q21～25;q31～35) を除く]
inv(3) (q21q26)/t(3;3) (q21;q26)
add(5q), del(5q), -5
-7, add(7q)/del(7q)
t(6;11) (q27;q23)
t(10;11) (p11～13;q23)
t(11q23) [t(9;11) (p21～22;q23) および t(11;19) (q23;p13) を除く]
t(9;22) (q34;q11)
-17/abn(17p)
混合型 (上記以外のCA≥4)

Blood 2010;116:354

## NCCNガイドライン



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

### NCCN Guidelines Version 3.2020 Acute Myeloid Leukemia (Age ≥18 years)

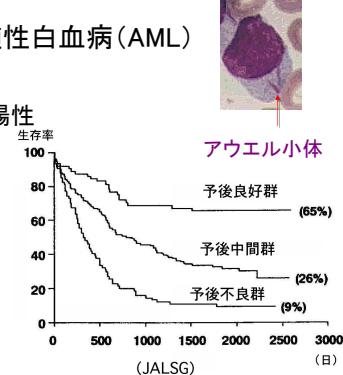
Risk Category*	Genetic Abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 Biallelic mutated CEBPA Mutated NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD <sup>low</sup> †
Intermediate	Mutated NPM1 and FLT3-ITD <sup>high</sup> † Wild-type NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD <sup>low</sup> † (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLL3-KMT2A‡ Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Poor/Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUF214 t(v;11q23.3); KMT2A rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EV1) -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype, § monosomal karyotype   Wild-type NPM1 and FLT3-ITD <sup>low</sup> † Mutated RUNX1¶ Mutated ASXL1¶ Mutated TP53#

## 染色体異常以外の予後因子

### APL以外の急性骨髓性白血病(AML)

#### (染色体以外の予後良好因子)

- 芽球のペルオキシダーゼ染色陽性
- アウエル小体あり
- 初発時白血球数20,000以下
- 年齢50歳以下
- FAB分類M0,M6,M7以外
- 活動性(PS) 0～2
- 初回治療で寛解
- LDHが正常



## 抗がん剤以外の治療

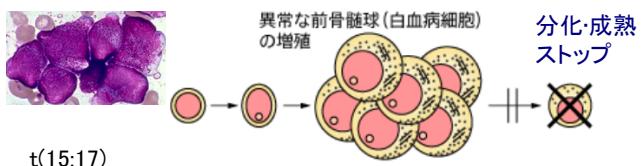
### ・分化誘導療法

### ・分子標的療法

### ・造血幹細胞移植

## 急性前骨髓球性白血病(APL)

### 急性前骨髓球性白血病における分化・成熟の障害

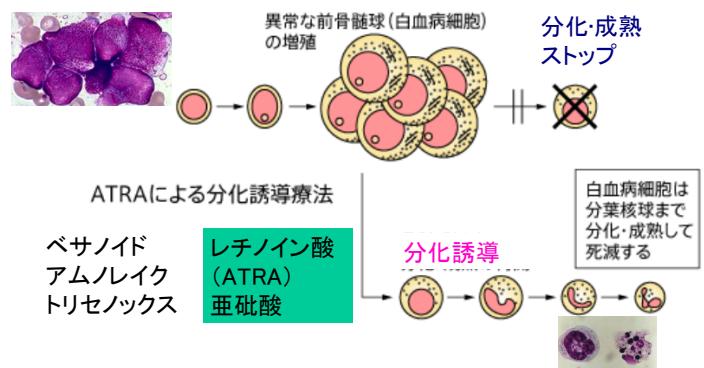


PML/RAR $\alpha$ 蛋白は、RAR $\alpha$ 遺伝子とPML遺伝子から作られる蛋白がもともと持っている白血球の分化・成熟作用を阻止

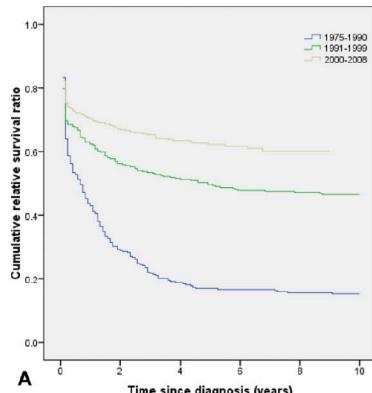


## 分化誘導療法って？

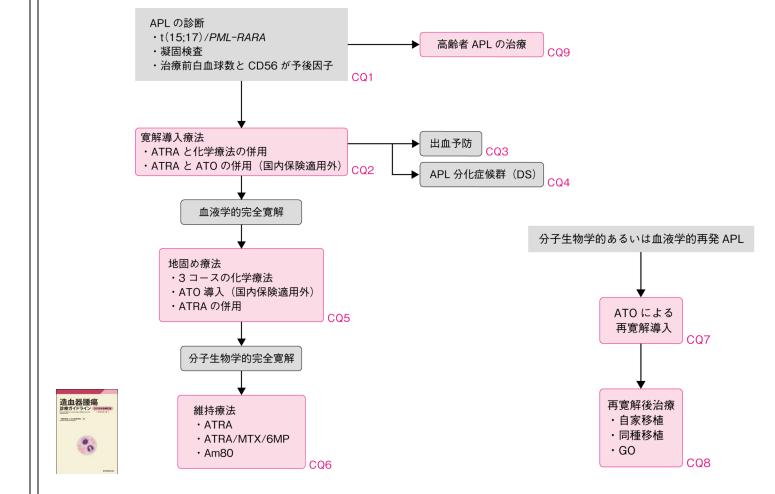
### 急性前骨髓球性白血病における分化・成熟の障害



### APLの生存率の推移



治療成績が著明に改善



### 急性前骨髓球性白血病(APL)の移植適応

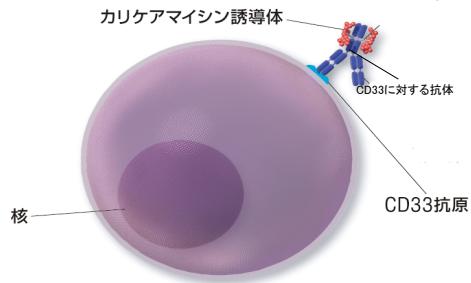
		同種移植			自家移植
		HLA適合同種	HLA適合非血縁	臍帯血	
第1寛解期	MRD(-)	勧めない	勧めない	勧めない	勧めない
第2寛解期	MRD(-)	勧めない	勧めない	勧めない	移植が標準
第2寛解期	MRD(+)	移植が標準	移植が標準	移植を考慮	勧めない
再発進行期／寛解導入不応期		移植を考慮	移植を考慮	移植を考慮	勧めない

MRD: 微少残存病変

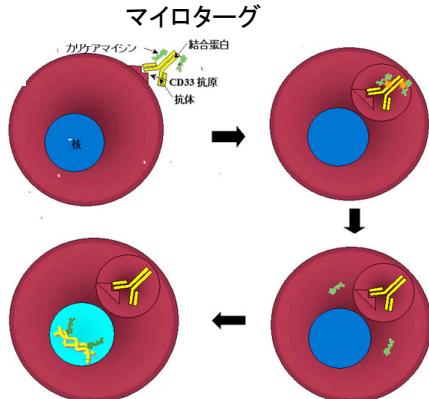
患者さんの病状や施設によっては多少異なる

### 分子標的療法

#### 抗CD33抗体+抗がん剤(マイロターゲ)

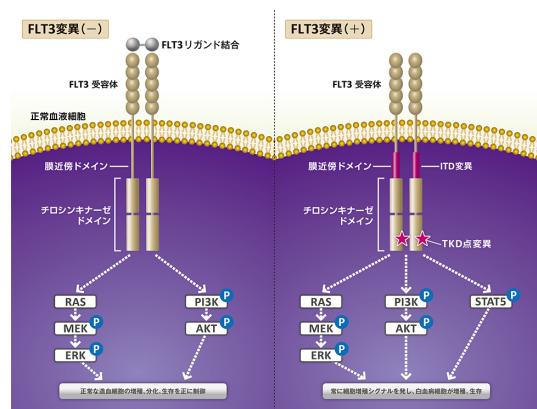


CD33を持つ白血病細胞(AML)

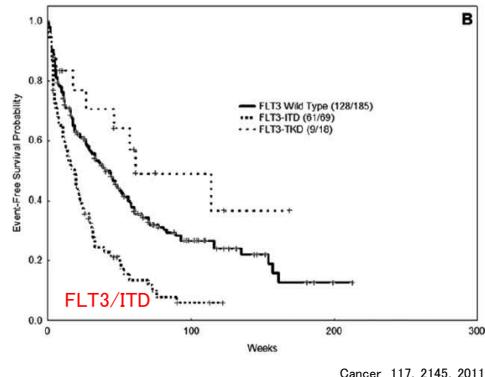


・再発例、特に長期寛解後の再発AMLに有効率26%

#### FLT3/ITD(internal tandem duplication)変異

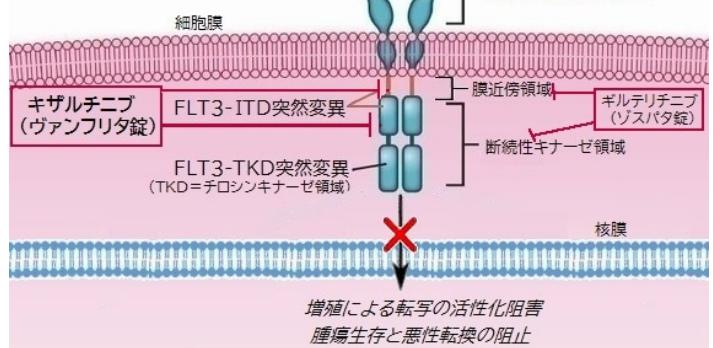


### FLT3/ITD変異があると再発しやすい

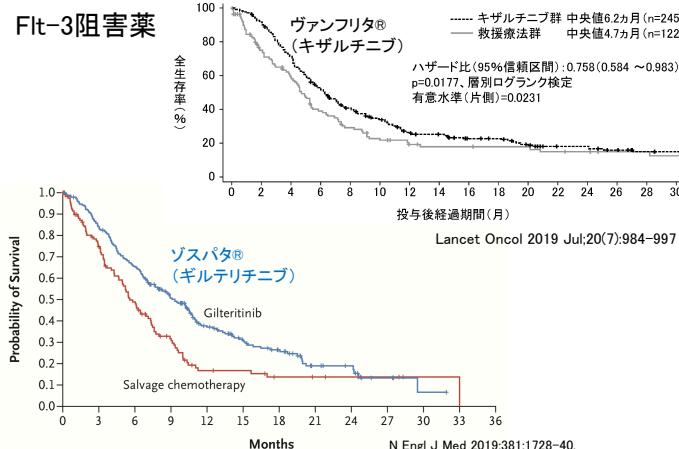


### Flt-3阻害薬

ゾスパタ®(ギルテリチニブ)  
ヴァンフリタ®(キザルチニブ)

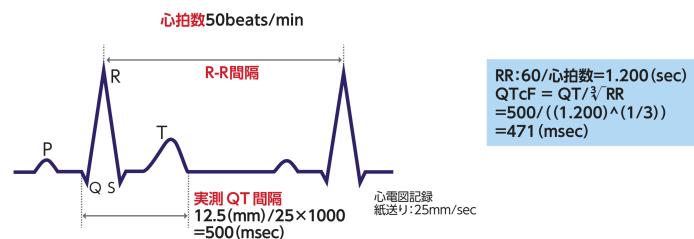


### Flt-3阻害薬

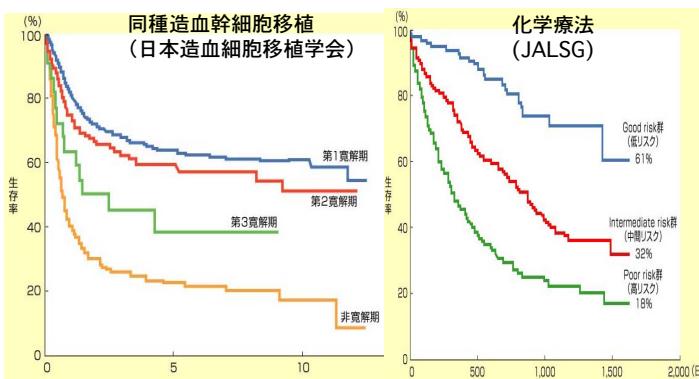


### 心電図のQT延長

■ QTcFの算出例



### 急性骨髓性白血病



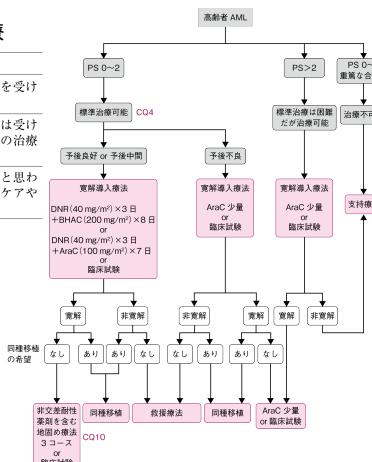
### 急性骨髓性白血病(APL以外)の移植適応

	予後分類	同種移植		
		HLA適合同種	HLA適合非血縁	臍帯血
第1寛解期	低リスク	勧めない	勧めない	勧めない
	標準リスク	移植が標準	移植が標準	移植を考慮
	高リスク	移植が標準	移植が標準	移植が標準
第2以降の寛解期		移植が標準	移植が標準	移植が標準
再発進行期/ 寛解導入不応期		移植を考慮	移植を考慮	移植を考慮

患者さんの病状や施設によっては多少異なる

## 高齢者急性骨髓性白血病の治療

分類		定義
fit		元気な高齢者と同じ標準治療を受けることのできる状態
vulnerable (脆弱)		元気な非高齢者と同じ標準治療は受けることはできないが、なんらかの治療を受けることはできる状態
unfit (フレイル)		積極的な治療の適応にならないと思われる状態（ベストサポートイブケアや緩和医療のみの治療の対象）



高齢者AMLでは、加齢による臓器機能の低下、併発症の存在、二次性白血病の頻度の高さ、予後不良染色体を有する頻度の高さなど、化学療法の治療成績を下げる要素が多数あるとともに、身体的ならびに疾患的特徴の個人差が著しく大きい。したがって、画一的でなく、最大の効果と最少の毒性を目指した個別化された治療が求められる。治療手段としては、標準的化学療法、少量化学療法、造血幹細胞移植、新規薬剤などが挙げられるが、適切な層別化に基づいた標準的治療アルゴリズムは確立されていない。現時点では患者の特性や、患者・家族の考え方方に応じて治療法を決定していく他はない。

表1 高齢者 AML における緩解導入時の 30 日以内の早期死亡率

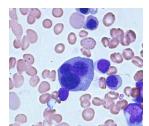
PS	56歳以下 (n=364)	56~65歳 (n=242)	66~75歳 (n=270)	75歳以上 (n=79)
0	3/129 (2%)	8/72 (11%)	9/73 (12%)	2/14 (14%)
1	6/180 (3%)	6/112 (5%)	20/126 (16%)	7/40 (18%)
2	1/46 (2%)	6/34 (18%)	16/52 (31%)	7/14 (50%)
3	0/9 (0%)	7/24 (29%)	9/19 (47%)	9/11 (82%)

## 骨髓異形成症候群(MDS)

### 骨髓異形成症候群(MDS)

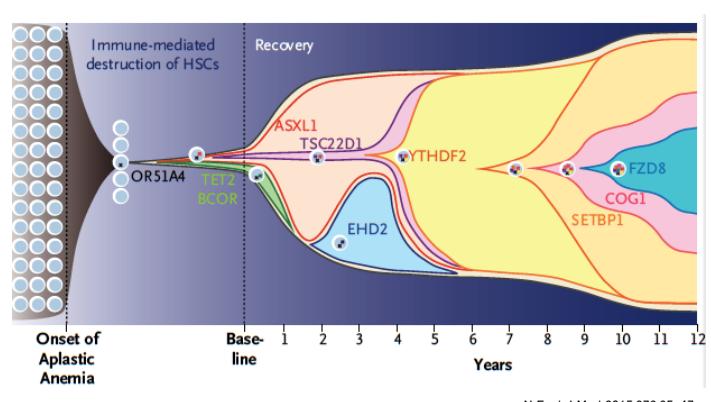
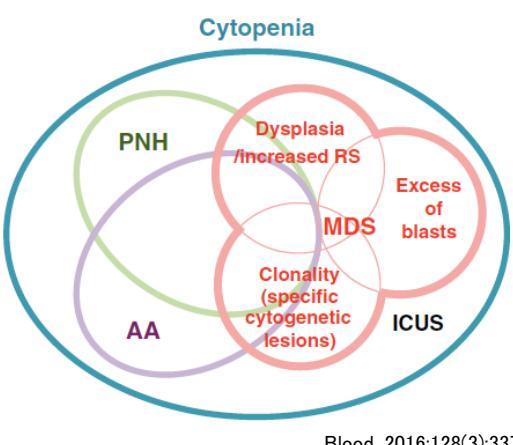
概念：血球の異形成（変な形）と無効造血（ちゃんと造れない）を特徴とし、骨髄には細胞が多いのに、末梢血は汎血球減少で、白血病に移行する可能性がある造血器悪性腫瘍のひとつ。

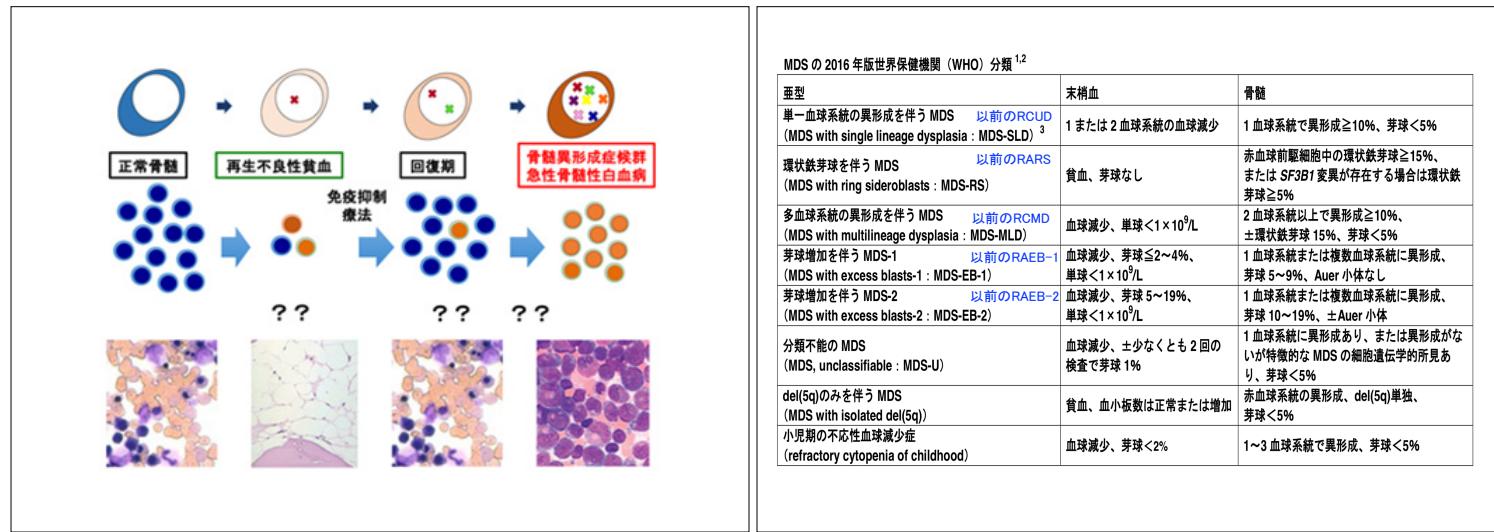
（＊）骨髄の細胞が少ない場合もある



### 症状

- \* 赤血球減少 ( $Hb < 10 \text{ g/dL}$ ) : 労作時息切れ・動悸
- \* 血小板減少 (<10万) : 出血
- \* 白血球減少 (好中球数<1,800/ $\mu\text{L}$ ) : 感染症





**IPSS-R 骨髓異形成症候群(MDS)の予後**

表 4B Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) (文献 5)

予後因子の配点	0	0.5	1	1.5	2	3	4
核型	Very good		Good		Intermediate	Poor	Very poor
骨髓での芽球	≤2%		>2~<5%		5~10%	>10%	
ヘモグロビン値	≥10 g/dL		8~<10 g/dL		<8 g/dL		
血小板数	≥10万 /μL		5~<10万 /μL		<5万 /μL		
好中球数	≥800 /μL		<800 /μL				

核型

- Very good: -Y, del(11q)
- Good: Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double including del(5q)
- Intermediate: del(7q), +8, +19, i(17q), any other single or double independent clones
- Poor: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including -7/del(7q), complex(3 abnormalities)
- Very poor: complex(>3 abnormalities)

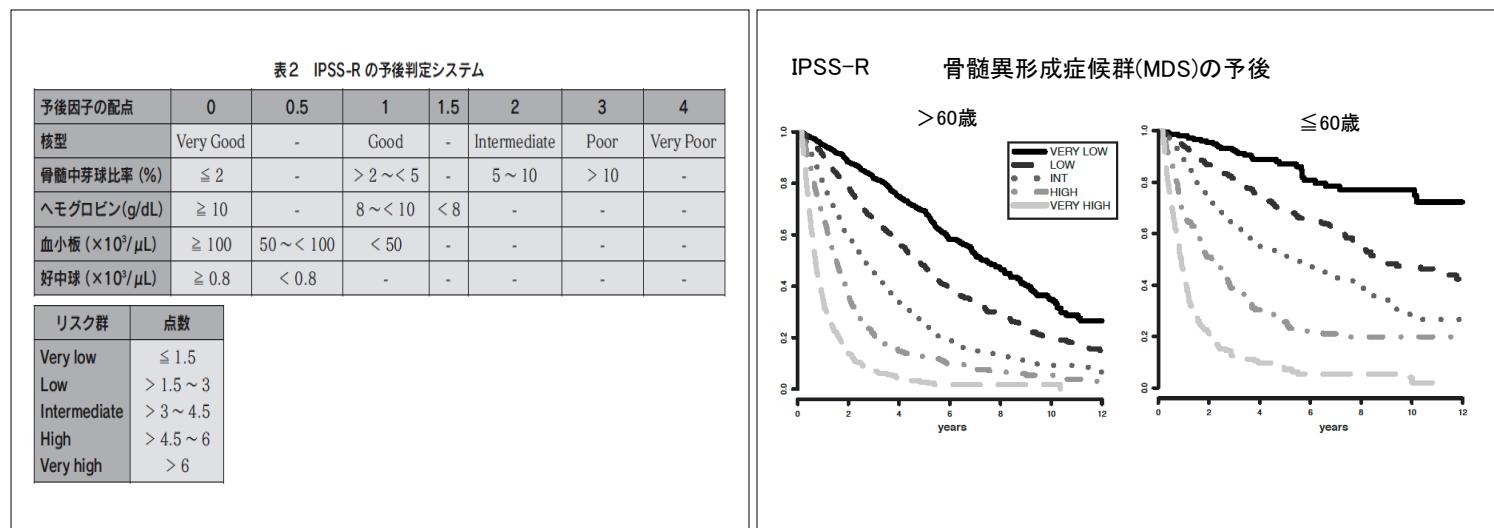
リスク群	点数	生存期間中央値(年)	25% 白血病移行期間(年)
Very Low	≤1.5 点	8.8	NR
Low	>1.5~3 点	5.3	10.8
Intermediate	>3~4.5 点	3.0	3.2
High	>4.5~6 点	1.6	1.4
Very High	>6 点	0.8	0.73

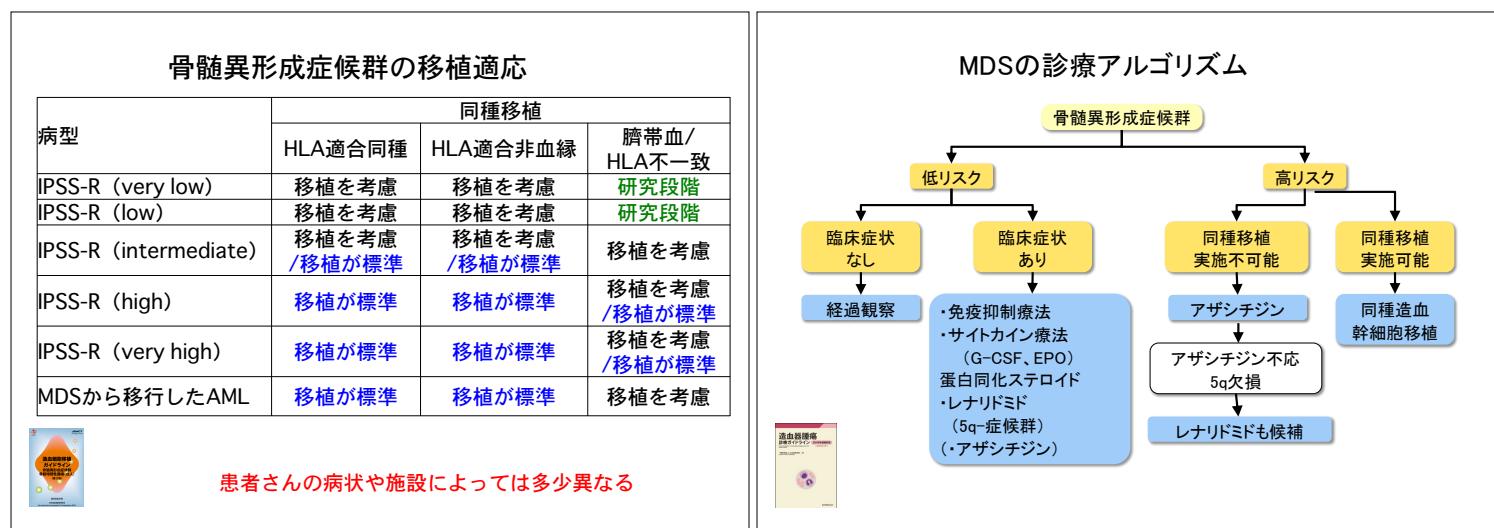
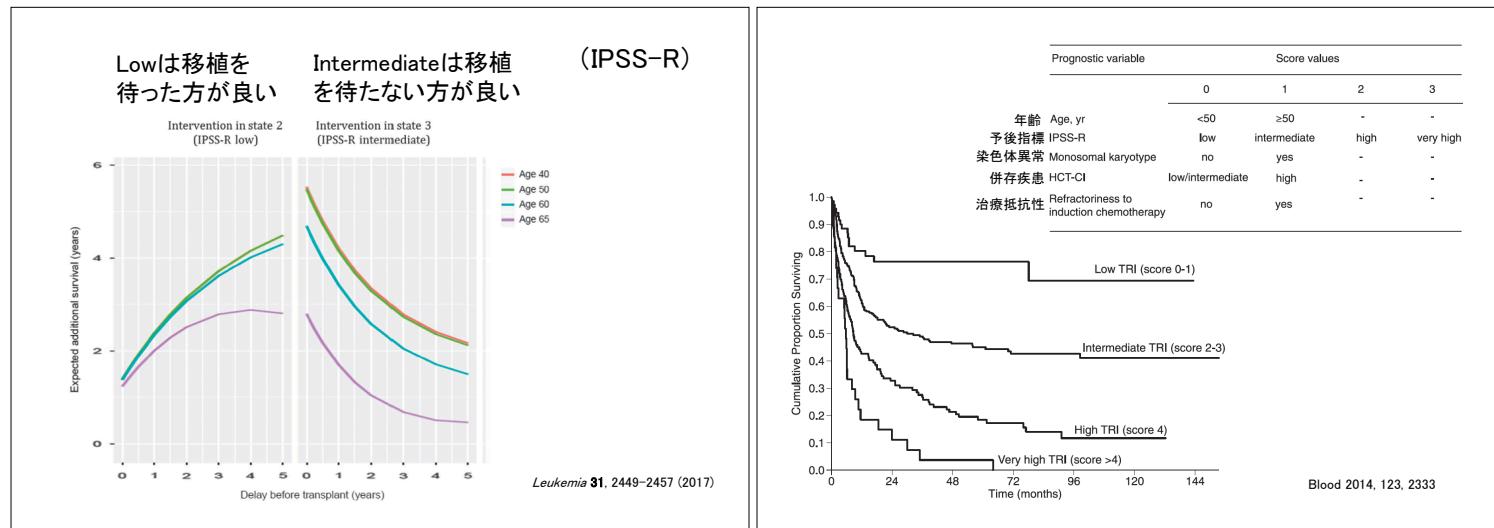
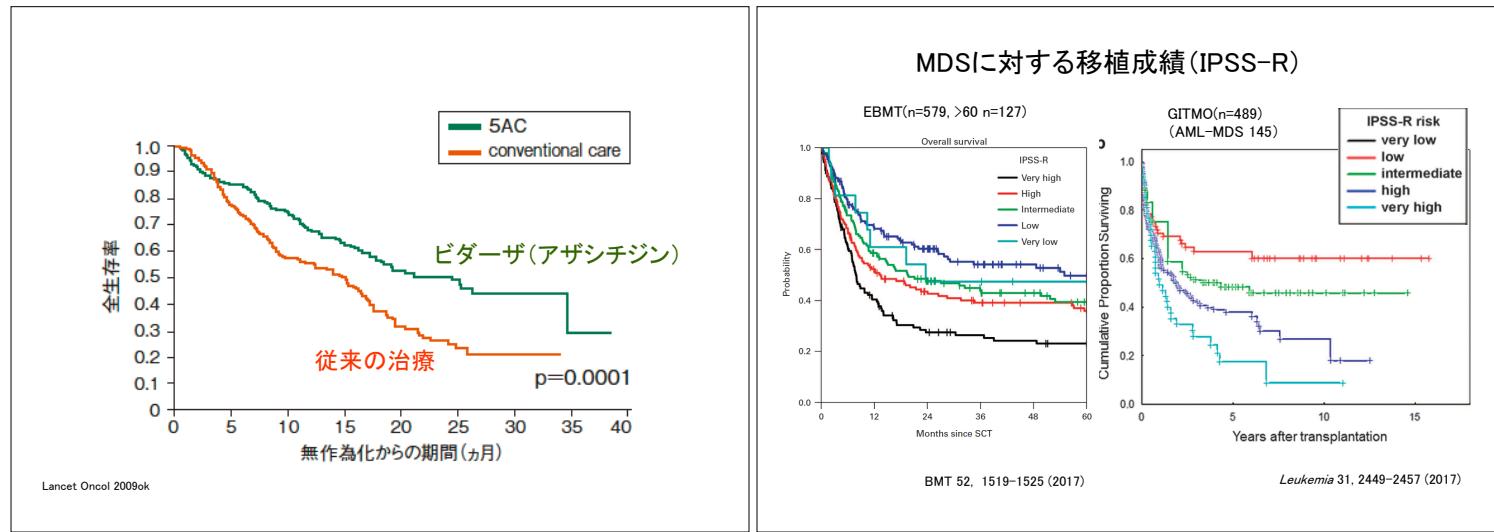
NR: not reached  
Age-adjusted IPSS-R categorization (IPSS-RA) : (年齢-70) × [0.05 - (IPSS-Rスコア × 0.005)] を IPSS-Rスコアに加算する

表 1 染色体核型による予後分類

予後グループ	染色体核型	生存期間 中央値(年)	25% 急性骨髓性白血病移行期間 中央値(年)
Very good	- Y, del(11q)	5.4	到達せず
Good	正常, del(5q), del(12p), del(20q), double including del(5q)	4.8	9.4
Intermediate	del(7q), +8, +19, i(17q), any other single or double independent clones	2.7	2.5
Poor	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including -7/del(7q), complex: 3 abnormalities	1.5	1.7
Very poor	Complex: > 3 abnormalities	0.9	0.7

IPSS では3つに分類していた染色体核型が、IPSS-Rでは5つに分類された。  
(文献3より改変)





CQ7 MDSに対する同種造血幹細胞移植の適応と適切な実施時期はいつ

高リスクMDS患者では、できる限り速やかに同種造血幹細胞移植を行う。HLA1座不適合以内の血縁者間移植が最も望ましいが、血縁ドナーが得られない場合はHLA一致非血縁者間移植も考慮する。

低リスクMDS患者では同種造血幹細胞移植は推奨されない。しかし、リスクの悪化または悪化傾向がある症例、高度の輸血依存例、繰り返し感染症がみられる例、免疫抑制療法など他の治療法に反応がみられない症例は造血幹細胞移植の候補となる。

臍帯血移植は推奨されないが、骨髄・末梢血ドナーが得られない高リスクMDS患者では考慮される。

## 輸血

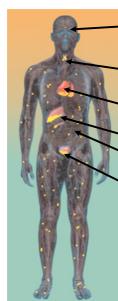


- 全血1mlあたり約0.5mgの鉄が含まれる。
- 赤血球輸血1単位(全血200ml由来)は約100mgの鉄を含む。
- =ヒトの生理的鉄喪失量は1-2mg/日であり、排泄に50~100日かかる

## 輸血により体にどんどん鉄がたまっていく



## 鉄過剰が体に及ぼす有害な影響 (ヘモクロマトーシス)



- 下垂体→下垂体機能不全(成長障害・不妊)  
脳の神経変性疾患
- 甲状腺→甲状腺機能不全
- 心臓→心不全・不整脈・心筋症
- 肝臓→肝炎・肝硬変・肝臓がん
- 脾臓→糖尿病・脾臓壊死もしくは脾臓がん
- 生殖腺→性機能不全
- (その他) 感染  
腫瘍形成  
表皮の菲薄化  
関節の機能不全

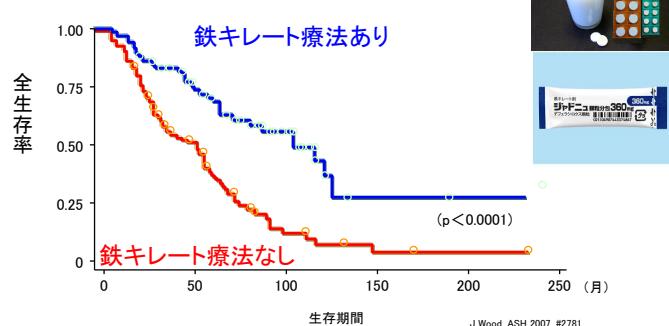
## 日本の輸血依存患者における死亡原因

292例の輸血依存の骨髓不全症候群患者の調査  
75例(25.7%)の死亡が報告

鉄過剰症の関与が推測される死因

- ✓ 18例(24.0%)が心不全による死亡
- ✓ 5例(6.7%)が肝不全による死亡

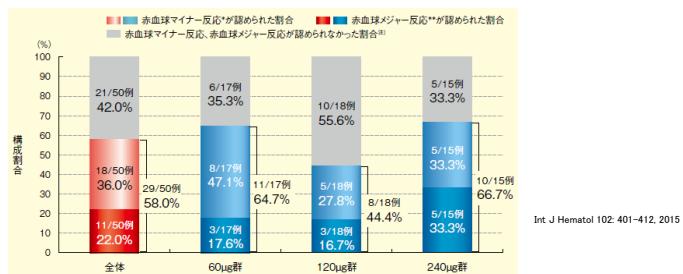
## 鉄キレート療法(鉄を取り除く)



## エリスロポエチン

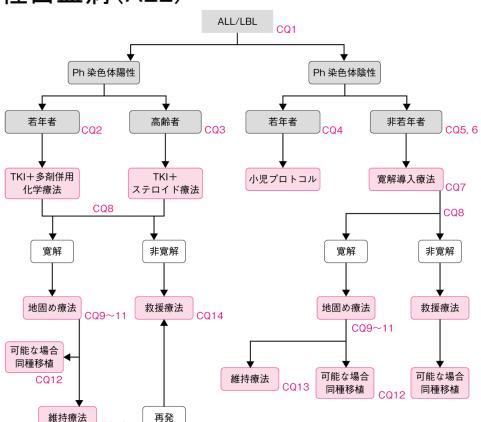
### 【骨髓異形成症候群に伴う貧血】

成人にはダルベポエチンアルファ(ネスプ)として、週1回240 μgを皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。



## 急性リンパ性白血病(ALL)

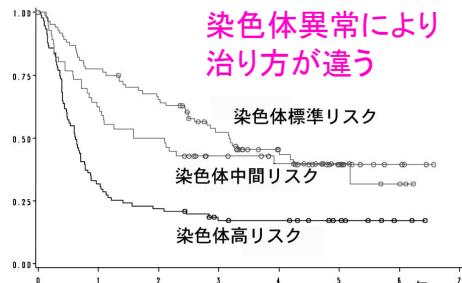
### 急性リンパ性白血病(ALL)



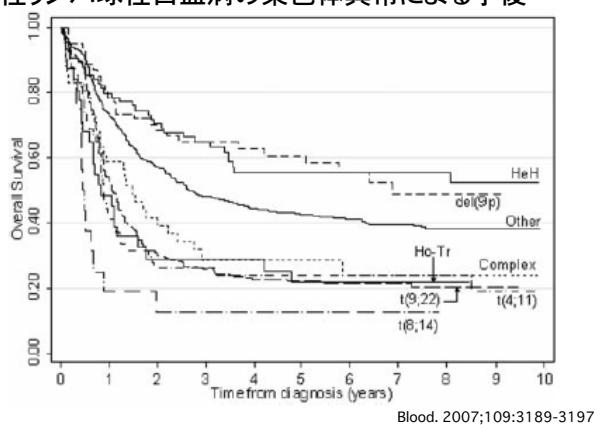
### 染色体異常によって治りやすさ(予後)が違う

#### 急性リンパ性白血病(ALL)

- 標準リスク**
- 正常
- 9p/p15-16欠損
- 中間リスク**
- その他
- 高リスク**
- t(9;22)
- t(4;11)



### 急性リンパ球性白血病の染色体異常による予後

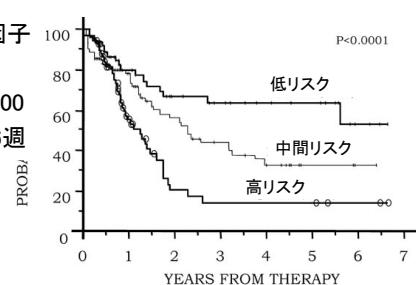


### 染色体異常以外の予後因子

#### 急性リンパ性白血病(ALL)

##### 染色体以外の予後不良因子

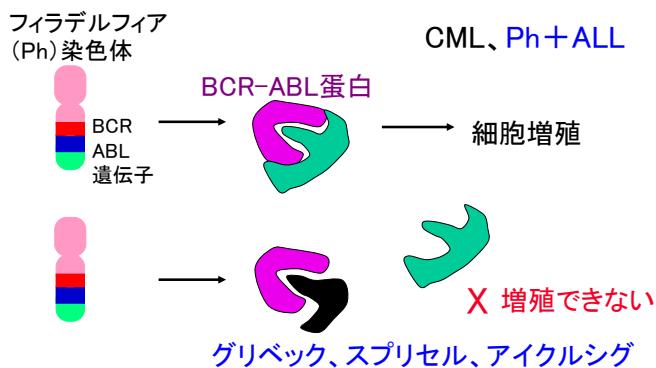
- 1) 年齢≥30才以上
- 2) 診断時白血球数>30,000
- 3) 寛解までの期間≥4~6週



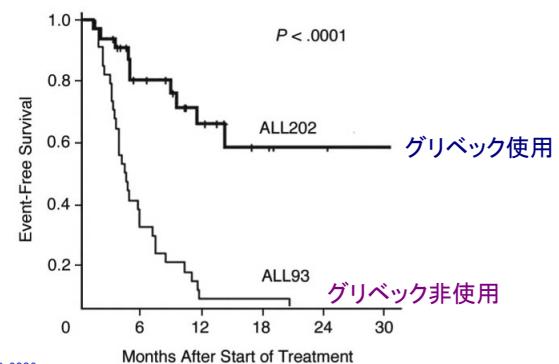
Blood. 2007;109:3189-3197

## 分子標的療法

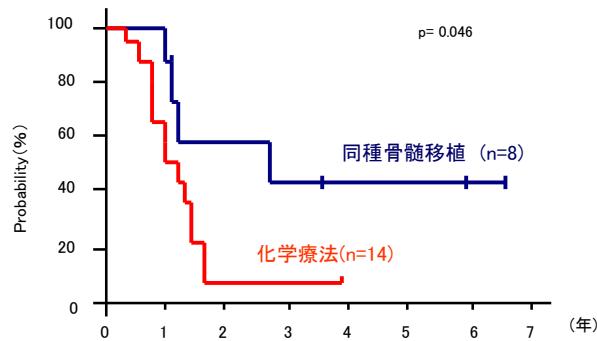
腫瘍に特異的なターゲットを攻撃



分子標的療法が効くの？



フィラデルフィア染色体陽性ALL(Ph+ALL)は予後不良



分子標的療法で治るの？

抗がん剤とグリベックで治療を行った  
Ph+ALL患者

同種移植を受けなかった患者  
31例中17例が再発(54.8%)

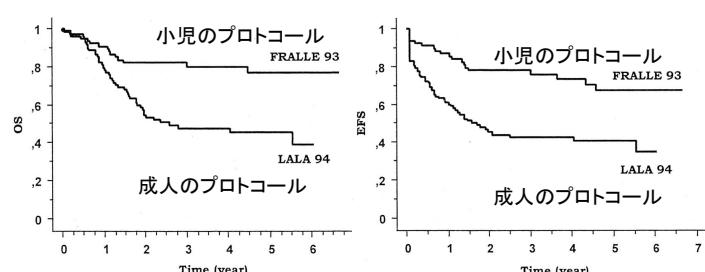
同種移植を受けた患者  
49例中3例が再発(6.1%)

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の  
移植適応

	HLA適合同胞	HLA適合非血縁	臍帯血
第1寛解期	移植が標準	移植が標準	移植を考慮
第2寛解期以後	移植が標準	移植が標準	移植が標準
再発進行期/ 寛解導入不応	移植を考慮	移植を考慮	研究段階

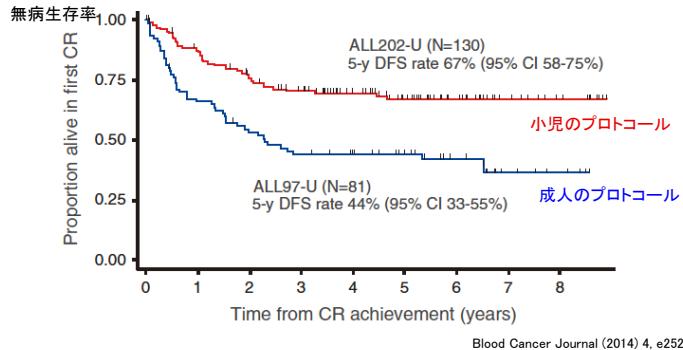
患者さんの病状や施設によっては多少異なる

思春期(AYA)のALLには、  
小児のプロトコール(相対的に抗癌剤の量が多い)が良い

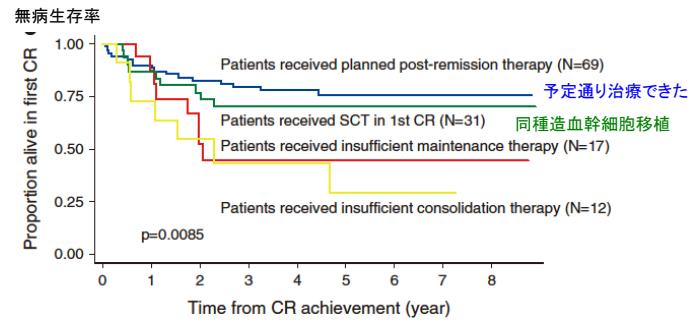


Q 思春期・若年成人ALLは小児プロトコールでの治療が推奨されるか

A 思春期・若年成人ALL は、小児プロトコールによる治療が勧められる。



予定通り治療ができるかどうかが、問題



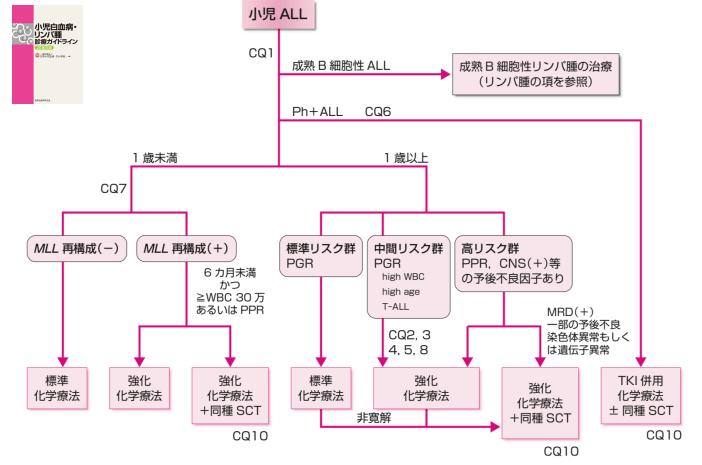
PPR(PSL poor responder)

**初期治療反応性**: 1週間のPSL全身投与および1回のMTX髄注後のPSL反応性  
治療開始8日目の末梢血芽球1000/ $\mu$ L以上  
治療開始後15日目の骨髄芽球剝離 $\geq 5\%$ 以上の場合、リコルド一致群

初期治療反応性不良群ALLのうち、予後不良因子を有する場合は第一寛解期での同種造血細胞移植を考慮する。

初期治療反応性不良群の移植適応はMRDによって決定されることが主流となっているが、MRDの評価ができない場合、何らかの予後不良因子を有する例で移植適応が考慮される。

寛解導入不能  
Ph+ALL、(t 4;11)  
PSL反応性不良  
WBC10万/mm<sup>3</sup>以上のT-ALL)



微小残存病変 (MRD) が重要

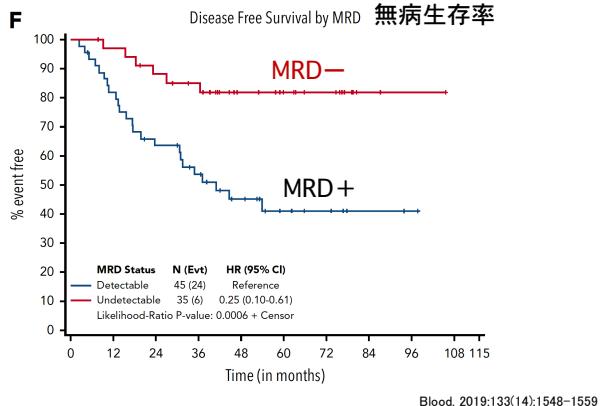
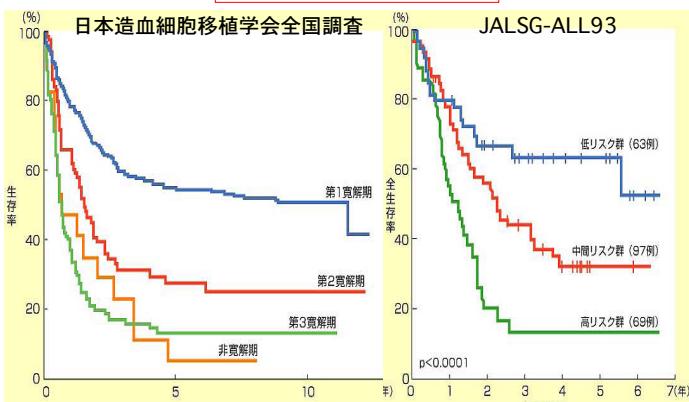


表1 小児AIの移植適応

## 急性リンパ性白血病



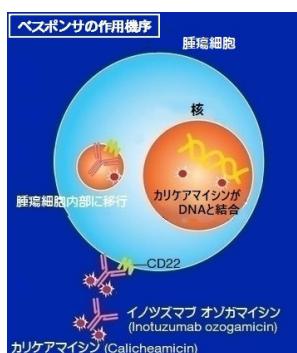
## 成人急性リンパ性白血病 (Ph陰性) の移植適応

ALL (Ph陰性)	HLA適合度同胞	HLA適合非血縁	臍帯血
第1 寛解期	移植が標準 /移植を考慮	移植が標準 /移植を考慮	移植を考慮
標準リスク	移植が標準 /移植を考慮	移植が標準 /移植を考慮	移植を考慮
高リスク	移植が標準 /移植を考慮	移植が標準 /移植を考慮	移植を考慮
第2 寛解期以後 寛解	移植が標準	移植が標準	移植が標準
再発進行期 / 寛解導入不応	移植を考慮	移植を考慮	研究段階

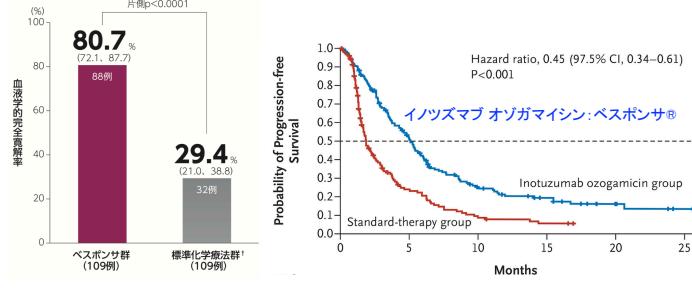
患者さんの病状や施設によっては多少異なる

## 再発・難治ALLに対する治療

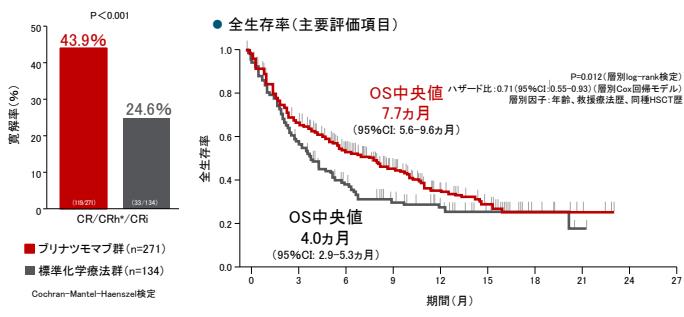
### 抗体やTリンパ球を利用した治療



## イノツズマブ オゾガマイシン:ベスピンサ®

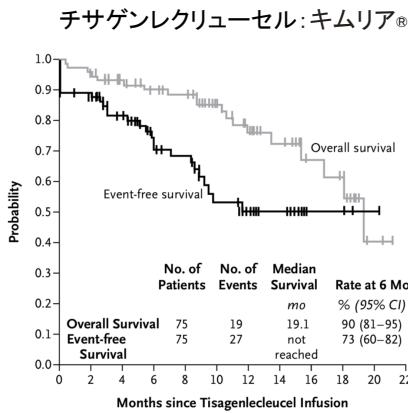
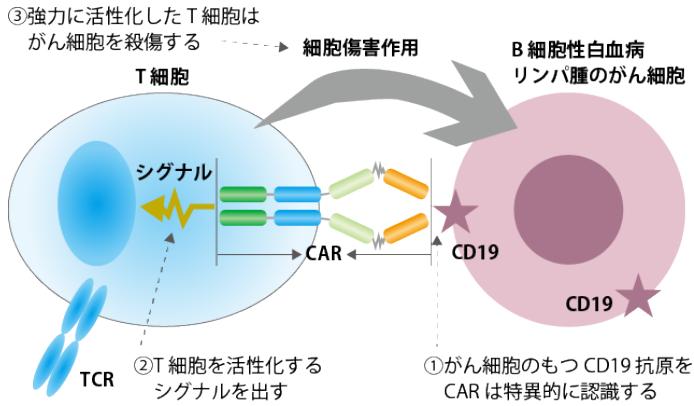


## ブリナツモマブ:ビーリンサイト®



## CAR-T細胞療法の仕組み





### 最適使用推進ガイドライン

再発又は難治性の CD19陽性の B細胞性急性リンパ芽球性白血病

以下のいずれかの場合に限る。

- ・初発の患者では標準的な化学療法を 2回以上施行したが寛解が得られない場合
- ・再発の患者では化学療法を 1回以上施行したが、寛解が得られない場合
- ・同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合

(1)25歳以下(投与時)の患者に使用すること。

### サイトカイン放出症候群(CRS)

CAR-T療法(キメラ抗原受容体T細胞療法)で発現率が50%以上という高頻度に見られる副作用で、過剰な免疫反応に伴い、細胞から多量のサイトカインが放出され、血中のサイトカイン濃度が高度に上昇することが原因で起こる。

症状の多くは、発熱や筋肉痛などの軽度から中等度のインフルエンザ様のものだが、一部の患者では、重度の低血圧、頻脈、呼吸困難などが誘発され、死亡することもある。

### 適正使用ガイド

チサゲンレクリューセル: キムリア®点滴静注

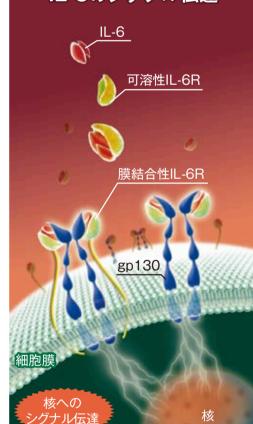
#### B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

国際共同第II相臨床試験(B2202試験)(n=75)

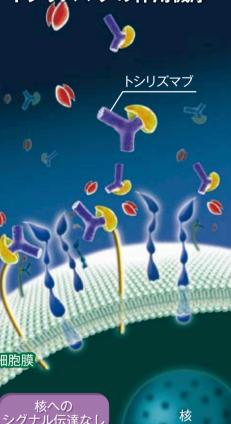
	n=58 n(%)
ICUへの入室	35(60.3)
透析	7(12.1)
酸素吸入	33(56.9)
挿管	10(17.2)
高用量の昇圧剤	19(32.8)
中心静脈栄養	26(44.8)
出血に対する血液製剤	6(10.3)

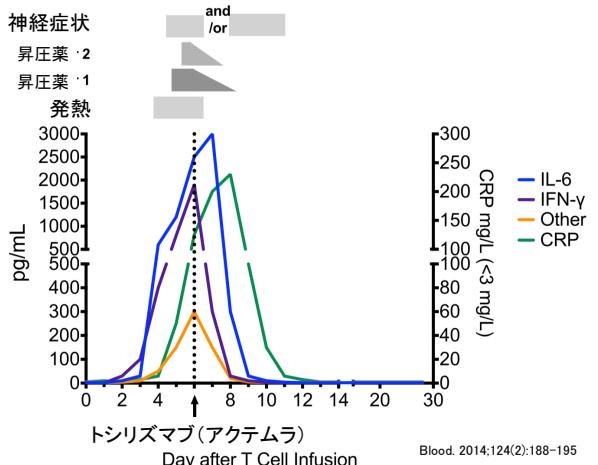
割合はCRSを発現した患者数に基づいて算出した。

### IL-6のシグナル伝達

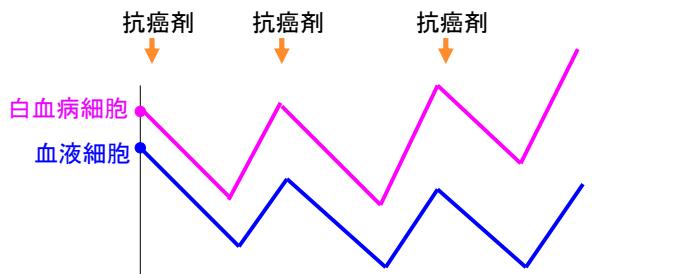


### トリズマブの作用機序



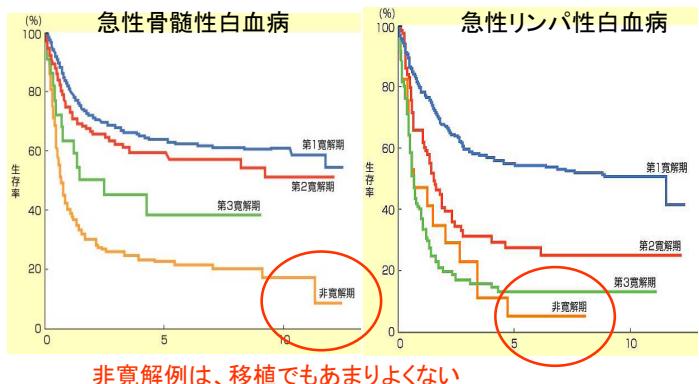


抗がん剤が効かなくなったら？



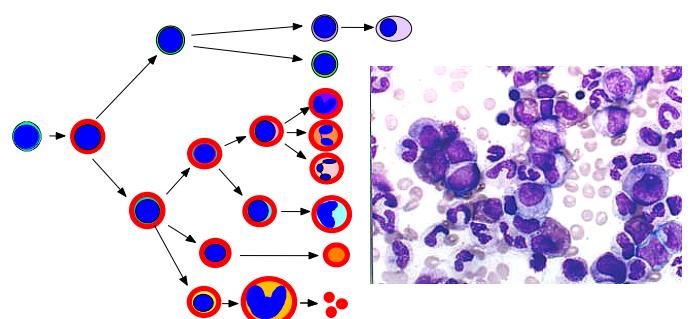
白血病細胞の方が回復が速いと、  
抗がん剤では治りません

「移植以外方法はない」って言われたけど？



慢性骨髓性白血病(CML)

慢性骨髓性白血病



## 慢性骨髓性白血病

白血球増加  
好塩基球増加  
血小板増加  
フィラデルフィア(Ph)染色体陽性  
脾臓が大きくなる

慢性期→移行期→急性転化

## 慢性骨髓性白血病の経過

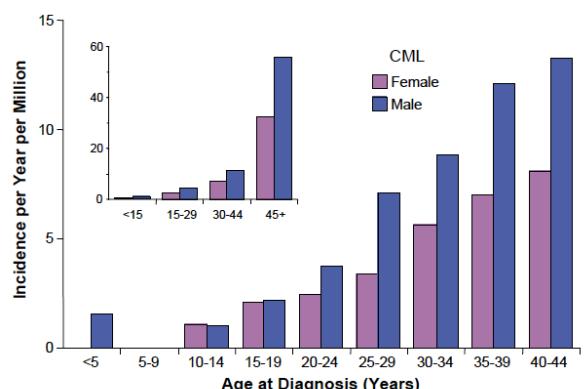
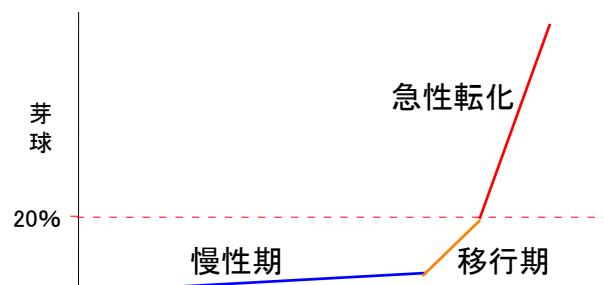
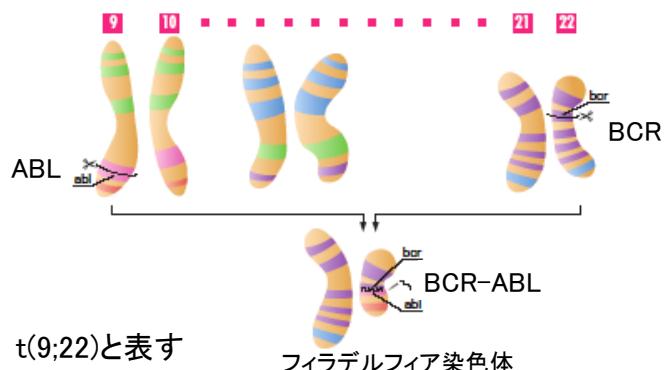


Figure 4.4C: Incidence of CML by Gender, SEER 1975-1999

## フィラデルフィア(ph)染色体が関与

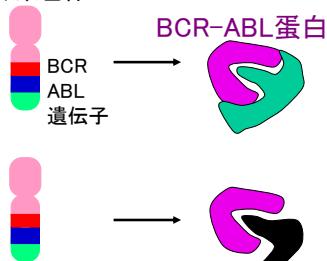


t(9;22)と表す

## 分子標的療法

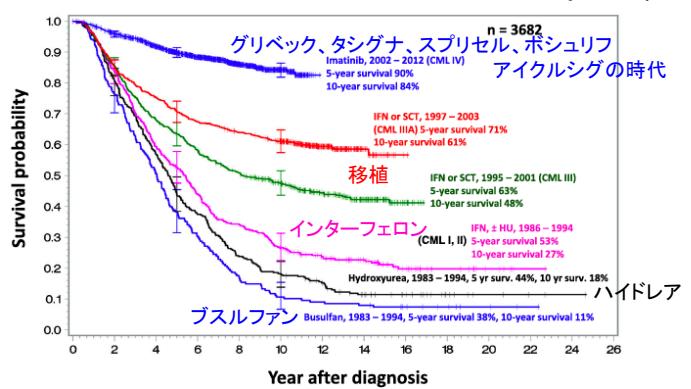
腫瘍に特異的なターゲットを攻撃

フィラデルフィア(Ph)染色体



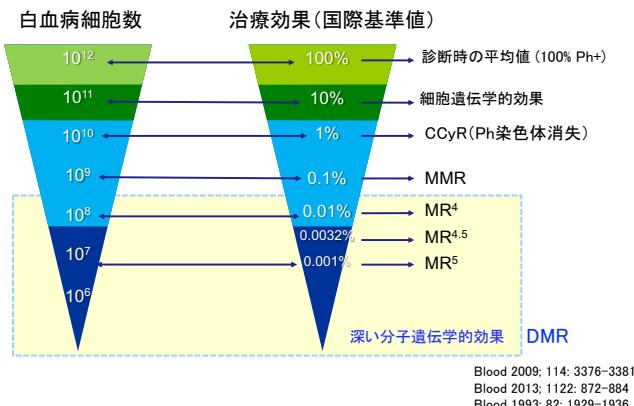
グリベック、タシグナ、スプリセル、ボシュリフ、アイクルシグ

## 年代別CMLの生存率(The German CML-Study Group)

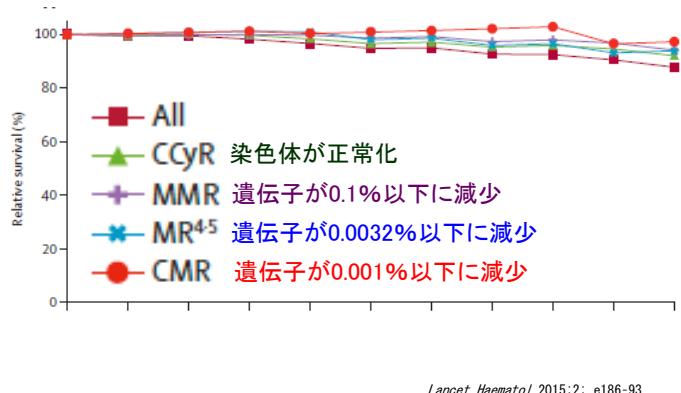


Ann Hematol (2015) 94(Suppl 2):S103-S105

## CMLの治療効果判定基準



## 治療後1年以内の効果と全生存率

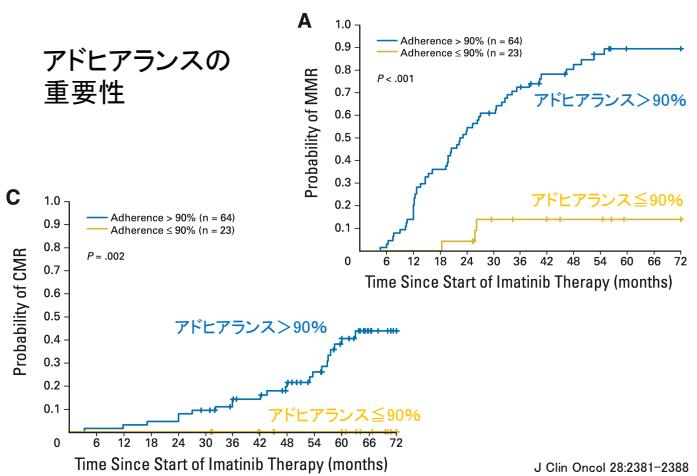


## 10年全生存率(一般人との比較)

	Number assessed at 10 years	10-year absolute overall survival (95% CI)	10-year relative overall survival (95% CI)	10-year overall survival in general population (95% CI)
		相対生存率		
<b>Total population</b>				
All (N=483)	127 (26%)	83.5% (79.2–87.9)	88.2% (83.7–92.9)	94.6% (94.2–95.4)
Complete cytogenetic response (n=425) CCyR	115 (27%)	87.1% (82.7–91.4)	92.1% (87.4–96.6)	94.6% (93.6–95.1)
Major molecular response (n=349) MMR	91 (26%)	89.0% (84.5–93.7)	94.2% (89.3–99.0)	94.6% (93.7–95.3)
MR <sup>4.5</sup> (n=162) MR <sup>4.5</sup>	47 (29%)	88.5% (81.9–95.0)	94.0% (86.9–100.8)	94.2% (93.1–95.4)
Complete molecular response (n=84) CMR	21 (25%)	91.7% (82.2–100.0)	97.3% (87.3–106.2)	94.2% (92.8–95.7)

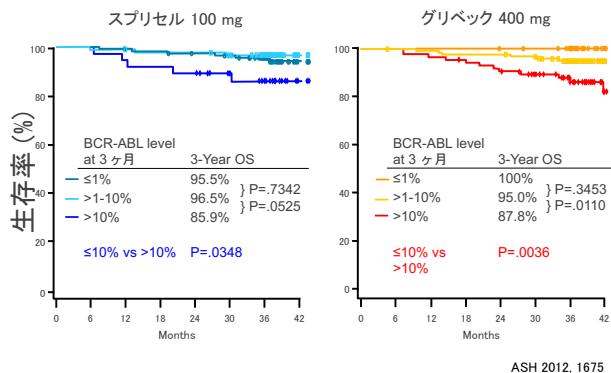
Lancet Haematol 2015; 2: e186–93

## アドヒアランスの重要性



## DASISION

### 3ヶ月目の分子遺伝学的反応で3年後の生存率が決まる



Leukemia (2020) 34:966–984  
https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2

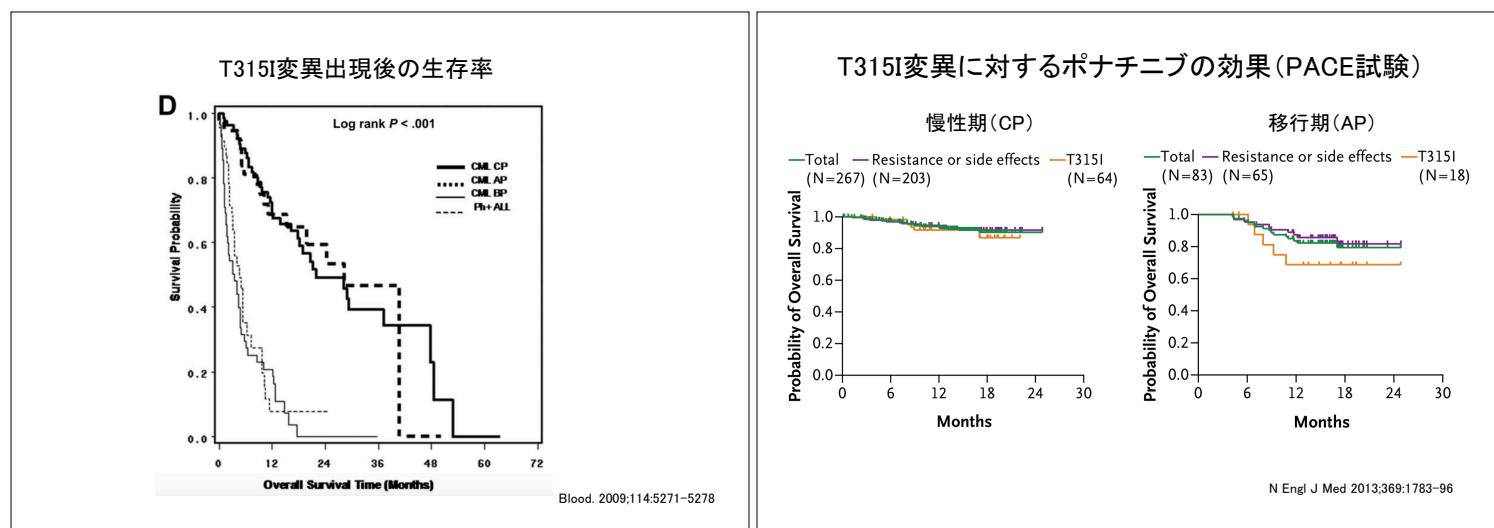
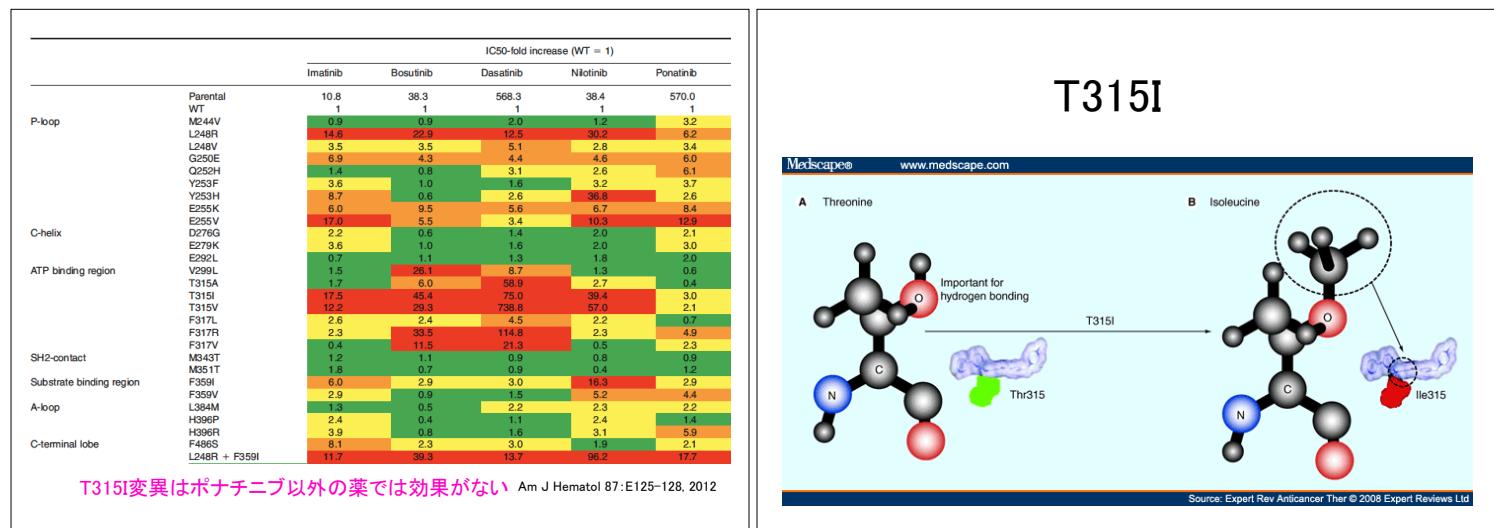
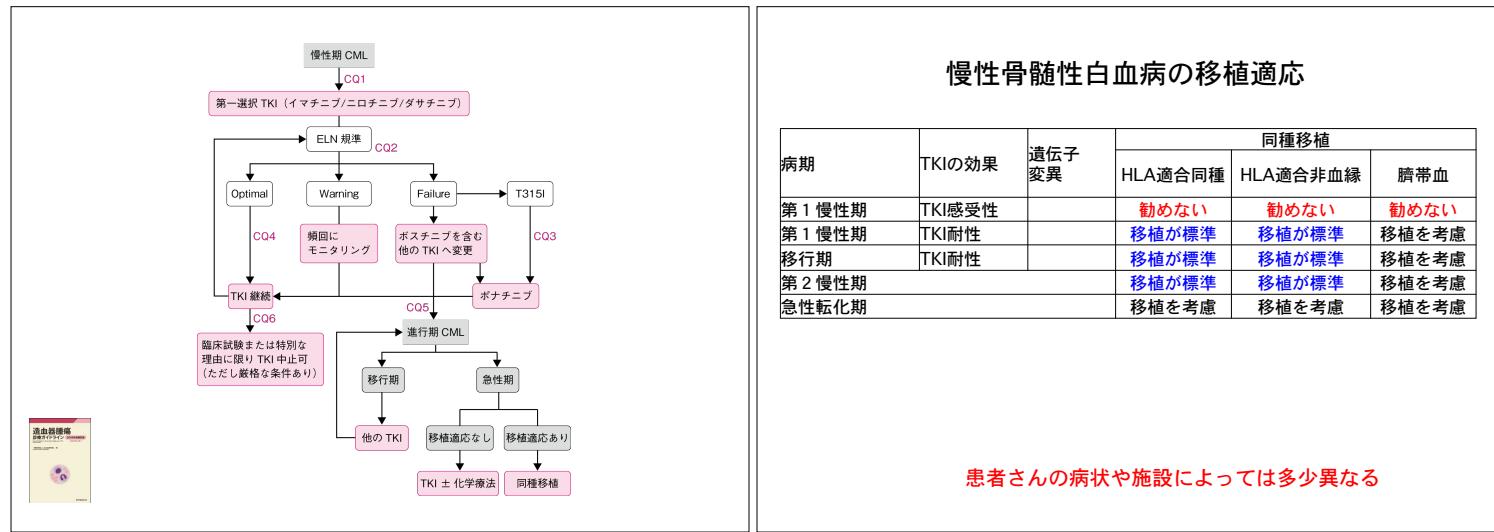
EIN LeukemiaNet®

#### REVIEW ARTICLE

#### Chronic myelogenous leukemia

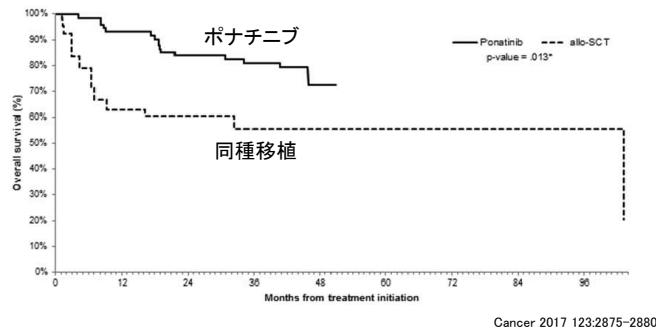
#### European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia

	Optimal 至適奏効	Warnings 要注意	Failure 不成功
診断時		高リスク付加的染色体異常 高リスクELTS (EUTOS long term survival score)	
診断3ヶ月	BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤ 10%	BCR-ABL <sup>IS</sup> > 10% 1~3ヶ月以内に再度確認	BCR-ABL <sup>IS</sup> > 10%
診断6ヶ月	BCR-ABL <sup>IS</sup> < 1%	BCR-ABL <sup>IS</sup> 1–10%	BCR-ABL <sup>IS</sup> > 10%
診断12ヶ月	BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤ 0.1% (MMR)	BCR-ABL <sup>IS</sup> 0.1–1%	BCR-ABL <sup>IS</sup> > 1%
時期を問わない	BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤ 0.1% (MMR)	BCR-ABL <sup>IS</sup> 0.1–1% (MMR喪失)	抵抗性変異 高リスク付加的染色体異常



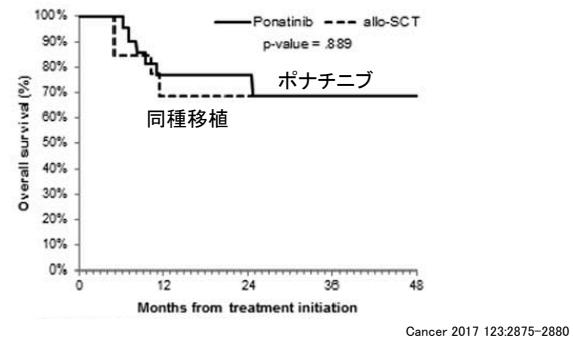
### T315I変異を有する白血病にはポナチニブか同種移植か (PACE, EBMT registry)

CML-CP



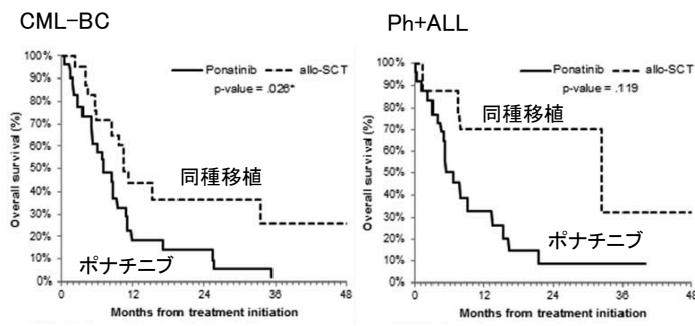
### T315I変異を有する白血病にはポナチニブか同種移植か (PACE, EBMT registry)

CML-AP



### T315I変異を有する白血病にはポナチニブか同種移植か (PACE, EBMT registry)

CML-BC



### 特徴的な副作用

#### グリベック(イマチニブ)

浮腫  
軟便  
筋肉痛  
皮疹

#### スプリセル(ダサチニブ)

胸水  
消化管出血  
血球減少

#### ボシュリフ(ボスチニブ)

下痢  
肝障害  
皮疹

#### タシグナ(ニロチニブ)

ビリルビン上昇、肝障害  
コレステロール上昇  
血糖上昇  
リパーゼ上昇、脾炎  
皮疹  
心筋梗塞、狭心症、心不全  
末梢動脈閉塞性疾患

#### アイクルシグ(ポナチニブ)

心筋梗塞、狭心症  
脳血管障害  
末梢動脈閉塞性疾患

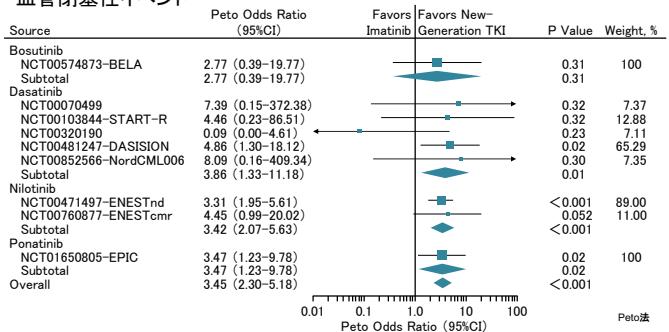
### 有害事象

	イマチニブ	ダサチニブ	ニロチニブ	ボスチニブ	ポナチニブ			
Adverse event	All grade	Grade 3/4	All grade	Grade 3/4	All grade	Grade 3/4	All grade	Grade 3/4
General								
Fatigue/asthenia	16-82 %	1-2 %	9-37 %	<1-4 %	11-21 %	1 %	12-26 %	1 %
Musculoskeletal/joint pain	19-47 %	2-5 %	23-49 %	1-3 %	6-13 %	1-2 %	7-16 %	<1 %
浮腫								
Edema	11-37 %	<1 %	13-47 %	<1 %	18-32 %	2-3 %	13-21 %	1 %
出血	26-60 %	1-6 %	13-26 %	<1 %	5-20 %	<1 %	5-14 %	<1 %
心臓								
Cardiac (non-ischemic)	3-8 %	<1 %	2-5.8 %	-	13-33 %	0-2 %	31-41 %	1-2 %
CHF	<1-2 %	<1 %	1-2 %	<1-2 %	NR	NR	NR	7 %
高血圧								
Arrhythmia/long QT	2-4 %	-	2 %	-	1-2 %	-	2 %	<1 %
Hypertension	<1-4 %	<1 %	NR	NR	NR	NR	6 %	2 %
狭窄	<1-2 %	<1 %	3-9 %	NR	2-15 %	NR	<1-3 %	<1-3 %
心筋梗塞	<1-11 %	<1 %	NR	NR	<1 %	-	NR	NR
心虚血	CV/arterial ischemic event	<1-2 %	<1 %	4-9 %	NR	3-6 %	3-6 %	<1 %
PAOD	PAOD	<1 %	NR	NR	1.5-6 %	1-6 %	NR	NR
脳血管								
Cerebrovascular	<1 %	NR	<1 %	NR	<1 %	<1 %	NR	4-7 %
Gastrointestinal								
Upper	11-50 %	1-2 %	5-22 %	<1 %	13-25 %	<1 %	32-47 %	1-5 %
Lower	10-46 %	1-4 %	21-41 %	<1-4 %	6-19 %	<1-2 %	25-85 %	1-12 %
膵炎								
Pancreatitis	<1 %	<1 %	NR	NR	2 %	NR	NR	3-45 %
Hepatotoxicity	<1-6 %	<1-3 %	NR	NR	1.5 %	NR	NR	3-20 %
胸水								
Pleural effusion	<1-2 %	-	19-29 %	2-11 %	1-2 %	<1 %	1-10 %	2-4 %
肺高血圧	Pulmonary Hypertension	-	-	<1-5 %	<1-2 %	NR	NR	3 %

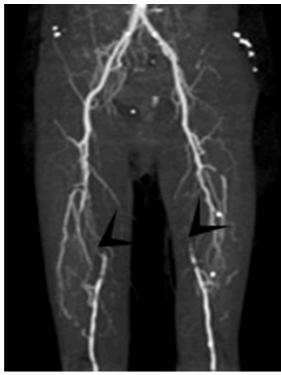
Curr Hematol Malig Rep (2016) 11:71-79

5年の長期観察の中でイマチニブに比べ第二世代TKIの心血管系副作用の頻度が高いことが明らかとなった。

### 血管閉塞性イベント



## ニロチニブ投与患者における末梢動脈閉塞性疾患(PAOD)

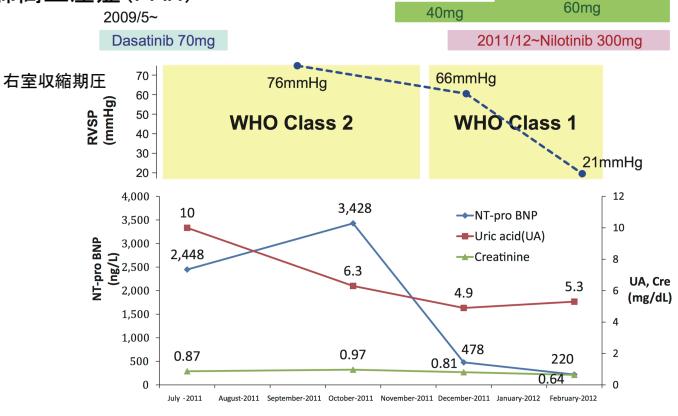


Int J Clin Exp Pathol 2016;9(9):9694



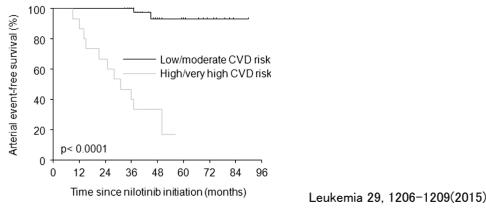
Am. J. Hematol. 86:533–539, 2011

## 肺高血圧症(PAH)



Intern Med 51: 2337–2340, 2012

少なくとも心血管イベントに関わる合併症を有する症例（糖尿病、高血圧、脂質異常症）で有意に心血管イベントが多いことから、厳格な血糖と血圧コントロール、ストロングスタチンの投与によるLDLコレステロールのコントロールを行い、喫煙者であれば禁煙を指導する。また投与前と投与中は簡便で非侵襲的なABIや頸動脈超音波検査を用いた動脈硬化の定期的なモニタリングが推奨される。



## CQ4

TKIの長期治療中の副作用モニタリングとして何が勧められるか

TKI治療前および治療中には心血管イベントに関するリスク因子（年齢、性別、血圧、脂質、糖尿病、喫煙歴）を評価し、動脈硬化や肺高血圧に対する定期的な検査が必要である。

## TKI投与患者のフォローアップ

	イマチニブ	ニロチニブ	ダサチニブ	ボスチニブ	ボナチニブ
<b>ベースライン</b>					
臨床心血管評価、血圧を含む	推奨	推奨	推奨	推奨	
空腹時血糖値	推奨	臨床症状に合わせて	臨床症状に合わせて	推奨	
空腹時脂質パネル	推奨	臨床症状に合わせて	臨床症状に合わせて	推奨	
心エコー図	推奨	臨床症状に合わせて	臨床症状に合わせて	臨床症状に合わせて	
ECG	推奨	推奨	推奨	推奨	
ABI	推奨	臨床症状に合わせて	臨床症状に合わせて	推奨	
<b>1ヶ月経過観察</b>					
臨床的心血管評価	推奨	推奨	臨床症状に合わせて	推奨	
血圧測定		臨床症状に合わせて	臨床症状に合わせて	推奨	
<b>3~6ヶ月経過観察</b>					
臨床的心血管評価	推奨	推奨	推奨	推奨	
血圧測定	推奨	臨床症状に合わせて	臨床症状に合わせて	推奨	
空腹時血糖	推奨	臨床症状に合わせて	臨床症状に合わせて	推奨	
空腹時脂質パネル	推奨	臨床症状に合わせて	臨床症状に合わせて	推奨	
心エコー図	推奨	臨床症状に合わせて	臨床症状に合わせて	臨床症状に合わせて	
ECG	推奨	臨床症状に合わせて	臨床症状に合わせて	臨床症状に合わせて	
ABI	推奨	臨床症状に合わせて	臨床症状に合わせて	推奨	

J Clin Oncol 33:4210–4218, 2015

## TKI投与時のCVE予防のABCDEステップ

A	症状・徵候の気づき
A	アスピリン投与（患者に応じて）
A	足間接上腕血圧比(ABI)の計測
B	血圧コントロール
C	禁煙の指導
C	コレステロール（モニタリングと治療、必要であれば）
D	糖尿病（モニタリングと治療、必要であれば）
D	食事と体重の適正維持
E	運動

Moslehi JJ et al.: J Clin Oncol 2015;33:4210–4218

## 飲み方の注意

イマチニブ: 1日1回400mgを食後に経口投与

スプリセル: 1日1回100mgを経口投与  
(いつでもOK)  
制酸剤と併用すると吸収が低下する

ニロチニブ: 1回400mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。  
(空腹時に)

ボシュリフ: 1日1回500mgを食後経口投与する  
制酸剤と併用すると吸収が低下する

ボナチニブ: 1日1回45mgを経口投与(少量から投与が良いかも)  
(いつでもOK)

すべて、グレープフルーツはダメ！！

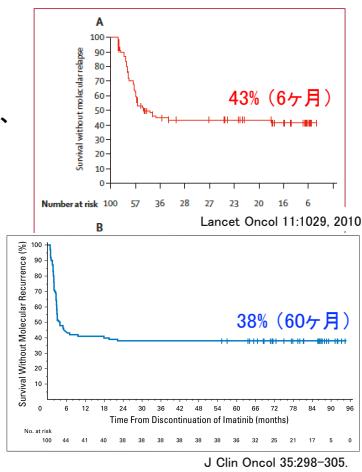
## TKI(グリベック、スプリセル、タシグナ)はやめれるのか

### 患者さんの声

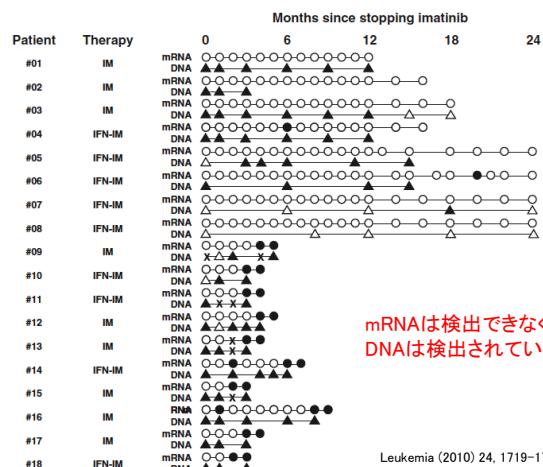
「一生飲むとなると、医療費が大変です」(高額医療制度を利用して)

## STIM(stop imatinib)

(対象)  
3年以上イマチニブで治療し、  
2年以上CMRのCML100例

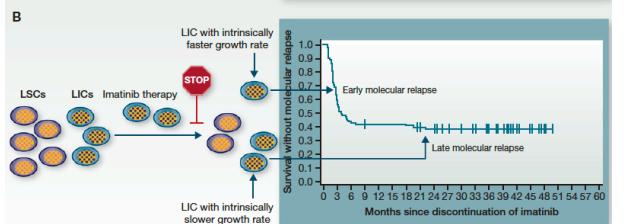
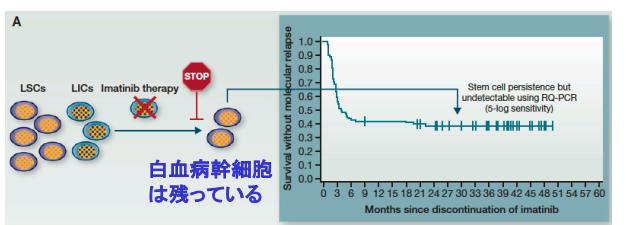


分子再発61例中57例がTKI再投与、55例が再度CMR



mRNAは検出できなくても  
DNAは検出されている

Leukemia (2010) 24, 1719–1724



日常診療においては、DMR(深い分子遺伝学的効果)が得られて安全にTKI治療が終了できる基準が確立されるまでは、**臨床試験以外でTKIを中心すべきではない**

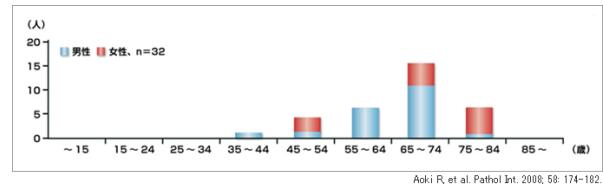
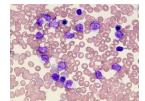
ただし特別な事情がある場合(妊娠を望む女性や重篤な副作用の合併など)、完全には否定できない急性転化に関する十分な説明同意と**毎月**の定量PCRによるMRDのモニタリングを行うという条件でTKI中止を考慮しても良い(カテゴリー 2A)

# 慢性リンパ性白血病(CLL)

## 慢性リンパ性白血病(CLL)

成熟型のリンパ球が腫瘍性に骨髄、リンパ組織で増殖する疾患

日本には少ない(全白血病の約3%)  
高齢者に多い



Aoki R, et al. Pathol Int. 2008; 58: 174-182.

### CLLの病期分類

#### Rai分類

病期I: リンパ球増加(B細胞 $\geq 5,000/\mu\text{L}$ )、骨髓リンパ球40%以上

病期II: リンパ球増加 + リンパ節腫脹

病期III: リンパ球増加 + 肝腫 and/or 脾腫 + リンパ節腫脹

病期IV: リンパ球増加 + 貧血(Hb 11g/dl未満 or Ht 33%未満)

± 肝腫 ± 脾腫 ± 貧血

病期V: リンパ球増加 + 血小板減少(10万未満) ± リンパ節腫脹

± 肝腫 ± 脾腫 ± 貧血

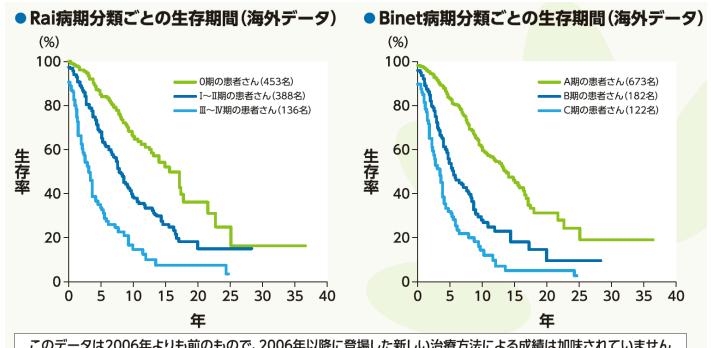
#### Binet分類

病期A: リンパ球増加(B細胞 $\geq 5,000/\mu\text{L}$ ) + リンパ領域腫大が2か所以下

病期B: リンパ球増加 + リンパ領域腫大が3か所以上

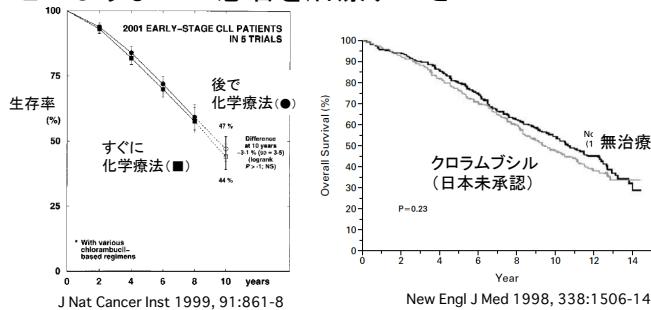
病期C: リンパ球増加 + 貧血(Hb 10g/dl未満)または血小板減少(10万未満)

貧血や血小板減少は病気進行の目安



Hematology 2006, 279

### どのようなCLL患者を治療すべきか



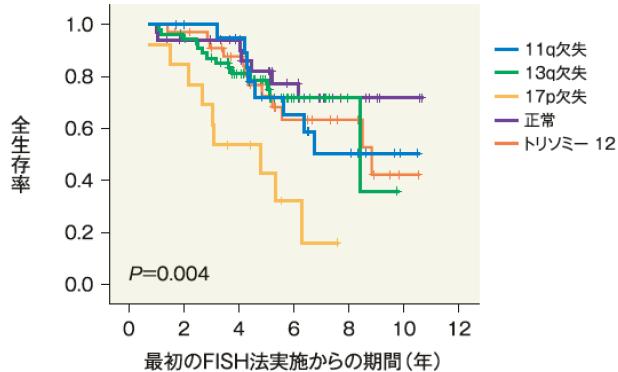
CLLは経過の長い疾患であるため、治療関連死亡は避けるべきである。慎重な治療方法の選択の検討が必須。CLLは治癒困難であるが長期生存が可能であり、また高齢者が多いため、一部の若年者を除き治癒を目指すより症状緩和や白血病の病勢のコントロールが目的である。

### 早期に治療したとしても治癒しないため、治療しないで経過観察する場合も多い

#### (治療開始基準)

- 1) 進行性の骨髄機能低下による貧血や血小板減少の進行・悪化
- 2) 左肋骨弓下6cm以上の脾腫、進行性または症候性の脾腫
- 3) 長径10cm以上のリンパ節塊、進行性または症候性のリンパ節腫脹
- 4) 2ヶ月以内に50%を超える進行性リンパ球増加、6ヶ月以下のリンパ球倍増時間
- 5) 副腎皮質ステロイドや他の標準治療に反応の悪い自己免疫性貧血や血小板減少症
- 6) CLLに起因する以下のいずれかの症状のあるとき  
① 減量によらない過去6ヶ月以内の10%以上の体重減少  
② 労働や日常生活が困難である(ECOG PS 2以上)の倦怠感  
③ 感染症の所見なしに2週間以上続く38°C以上の発熱  
④ 感染症徴候のない寝汗

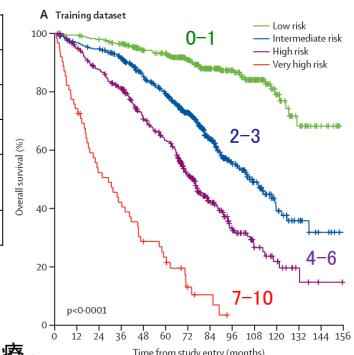
### 各染色体異常を示す患者群ごとの患者生存率



Cancer Genetics 210 (2017) 1

### CLL-IPI

予後因子	スコア
TP53(17p)欠失または変異	4
IGHV遺伝子変異なし	2
$\beta_2$ ミクログロブリン > 3.5mg/L	2
Binet分類(BまたはC)	1
Rai分類(III-IV)	
年齢 > 65歳	1



ハイリスクであっても、早期に治療するメリットはないと考えられる。

Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):779-790

### 治療

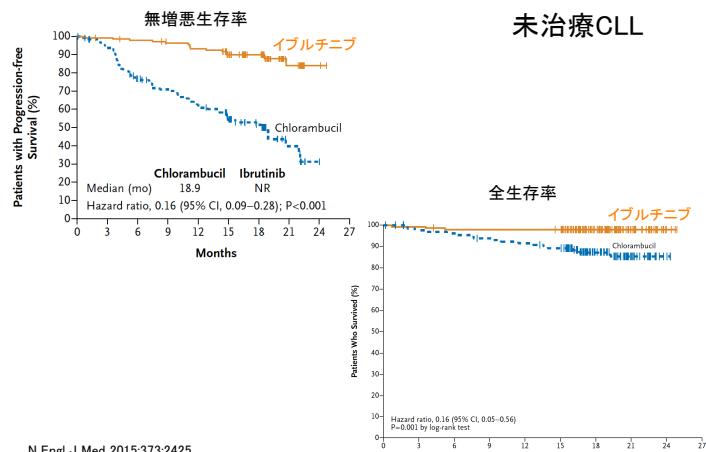
#### 第1選択治療

- (1) イムブルビカ(イブルチニブ): BTK阻害薬
- (2) フルダラ(フルダラビン)
- (3) エンドキサン(シクロホスファミド)
- (4) リツキサン(リツキシマブ): 抗CD20抗体—SLLに対して  
<再発・難治>
- (5) アーゼラ(オファツムマブ): 抗CD20抗体
- (6) マブキヤンパス(アレムツズマブ): 抗CD52抗体
- (7) ベネクレクスタ(ベネットクラックス): BCL2阻害薬
- (8) カルケンス(アカラブルチニブ): BTK阻害薬

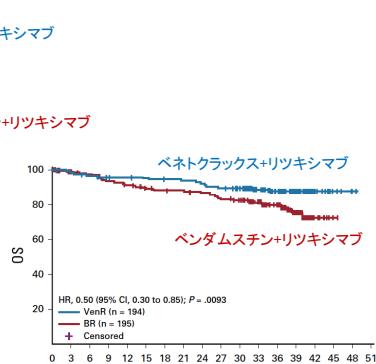
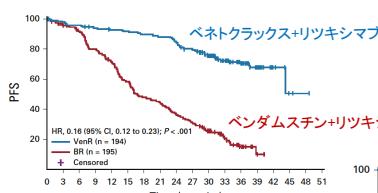
#### 第2選択治療

- (9) 同種造血幹細胞移植

### 未治療CLL

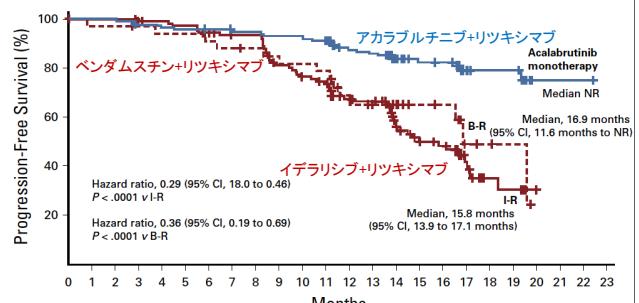


### 再発・難治CLL

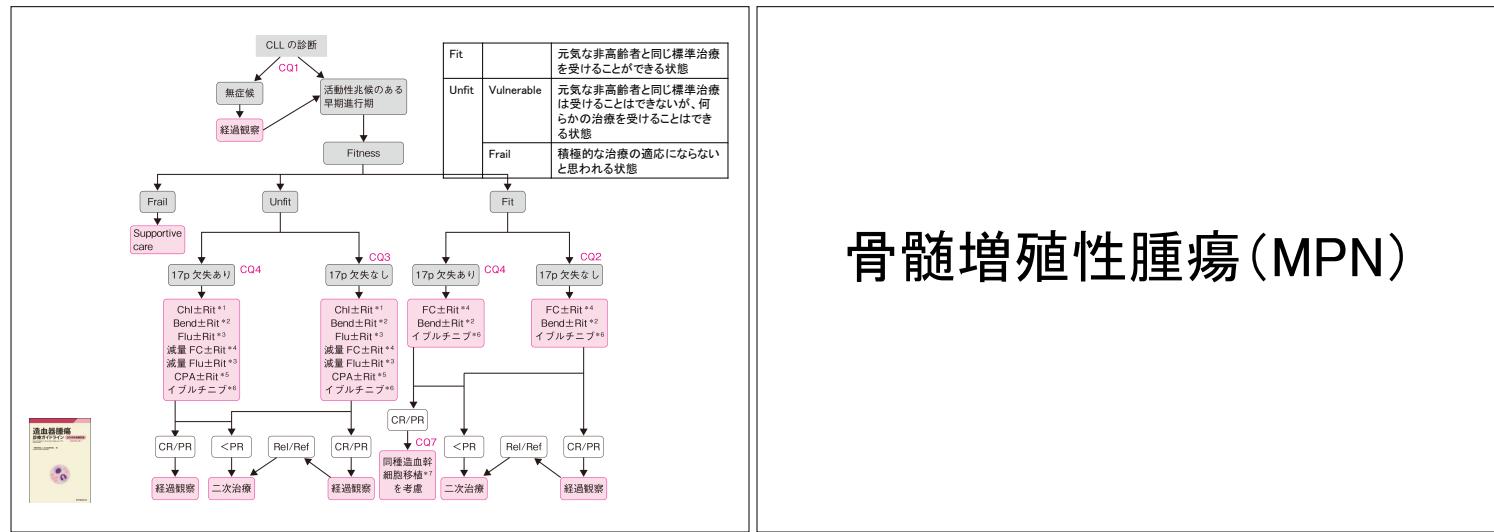


J Clin Oncol 37:269-277. 2018

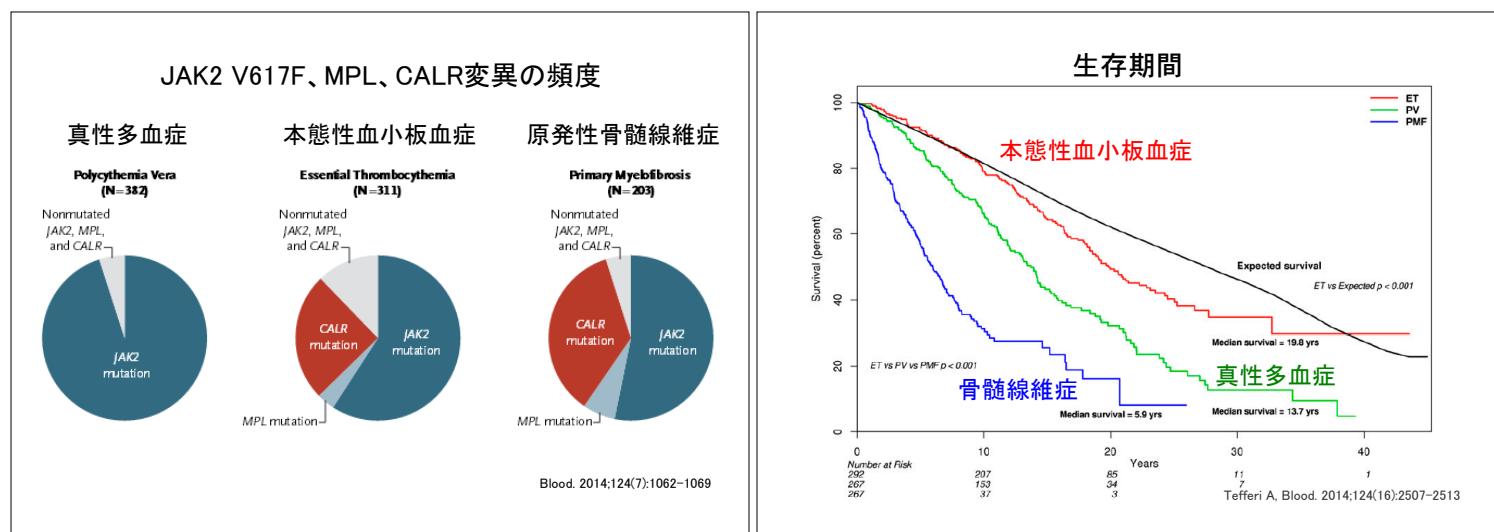
### 再発・難治CLL



J Clin Oncol 38:2849-2861. 2020



## 骨髓増殖性腫瘍(MPN)



### 真性多血症(PV)の診断基準(2016改訂)

- ・大基準3項目すべてを満たす場合にPVと診断。
- ・JAK2変異が検索できない場合、あるいは変異を認めない場合は、大基準1、2と、小基準を満たす場合にPVと診断。
- ・JAK2変異を認め、Hbが旧基準レベル(男性18.5g/dl、女性16.5g/dl以上)まで著増している場合は、大基準1、3に加えて小基準を満たせば、生検所見がなくてもPVと診断。

#### 大基準

- 1.ヘモグロビン 男性>16.5g/dl、女性>16.0g/dl、または  
ヘマトクリット 男性>49%、女性>48%、または  
赤血球体積(RCM)が2正常平均予測値より25%以上上昇
- 2.骨髄生検所見が、成熟した様々な大きさの巨核球を伴った3血球系統の過形成を示す
- 3.[JAK2V617F](#)変異、またはJAK2 exon12の変異を認める。

#### 小基準

血清エリスロポエチン(EPO)レベルが正常範囲以下

### 臨床症状:

赤ら顔、深紅色の手掌、粘膜充血、頭痛、頭重感、視力障害、眩暈、脱力感、高血圧症(血液量と粘稠度の亢進による血流うつ滞に基づく症状)

皮膚搔痒感(増加した好塩基球からヒスタミンが放出される)

### 血栓症、塞栓症

血小板増加を伴う症例では四肢末端に焼けたような疼痛を伴う充血した腫脹が下肢に見られることがある(肢端紅痛症)

### 赤血球增加症の鑑別

	真性赤血球增加症	二次性赤血球增加症	相対的赤血球增加症
循環赤血球量	増加	増加	正常
白血球	増加(ときに正常)	正常	正常
血小板数	増加(ときに正常)	正常	正常
好塩基球(絶対数)	増加	正常	正常
エリスロポエチン(血清・尿)	低下	上昇	正常
NAPスコア	高値	正常	正常
動脈血酸素飽和度	正常	正常	正常もしくは低下
ヒスタミン値	高値	正常	正常
血清ビタミンB12	高値	正常	正常

### 治療方法

- (1)瀉血療法  
男性であればヘマトクリット値45%、女性であれば42%を目標
- (2)抗血栓療法  
少量アスピリン療法(100mg/日)が行われる  
**血小板数が150万を超えると血小板機能が低下し、逆に出血傾向が出現する場合があり、この場合にはアスピリン投与は禁忌**
- (3)化学療法  
血栓症の高リスク群。瀉血によるコントロール不能例、血小板数100万以上例、著明な脾腫が認められる症例などが対象。  
(a)ハイドレア  
(b)インターフェロンα(保険適応外)  
(c)ラニムスチン(サイメリン)二次発癌発症のリスク
- (4)JAK2阻害薬(ジャカビ)

### 予後

平均生存期間中央値は15年以上。

死因(年間100人に2.94%)は血栓症、造血器腫瘍、非造血器悪性腫瘍、出血、骨髄線維症

約15%の真性多血症症例で平均10年を経て消耗期(逆に血が流れなくなる)移行

骨髄線維症(10-30%)

白血病への移行(5-15%)、

進行性脾腫が認められ、貧血が進行

### 本態性血小板症(ET)の診断基準(2016改訂)

4つの大基準すべてを満たす場合にETと診断。  
遺伝子変異検査が未施行、あるいは陰性の場合は、大基準1、2、3と小基準を満たす場合にETと診断。

#### 大基準

- 1.血小板数45万/ $\mu$ L以上
- 2.骨髄生検所見:大型で成熟し分葉した核を有する巨核球の増生を伴う、主に巨核球系細胞の増殖を認める。顆粒球または赤血球系細胞の増加を認めない。骨髄の線維化は原則認めないが、極めてまれにグレード1までの細網線維の増加がみられる。
- 3.慢性骨髓性白血病、真性多血症、原発性骨髓線維症、骨髓異形成症候群、他の骨髓系腫瘍の診断基準に合致しない
- 4.[JAK2](#), [MPL](#), または[CALR](#)変異が存在

#### 小基準

クローニ性の増殖を示す所見を認める、もしくは反応性の血小板増加を否定できる

## 本態性血小板血症(ET)

血栓症、出血が中心、診断時の1/2が無症状  
肢端紅痛症(四肢に灼熱感と拍動性疼痛)

(予後)

急性白血病への移行10年で2%以下、  
20年で10%以下  
(予後不良:4ヶ月)

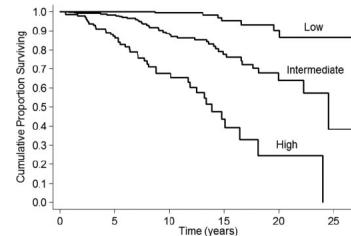
骨髄線維症への移行10年で10%以下、  
20年で20%以下

表2 國際予後分類(IPSET)

リスク因子	Scores		
	0	1	2
年齢	60歳未満	—	60歳以上
白血球数	11,000未満	11,000以上	—
血栓症の既往	無し	有り	—

低リスク: Score 0, 中間リスク: Score 1~2, 高リスク: Score 3~4  
年齢、白血球数、血栓症の既往のScoreを合算し、低、中間および高リスク

Blood. 2012;120:5128-5133



Blood. 2012;120:1197-1201

## 血栓症発症頻度

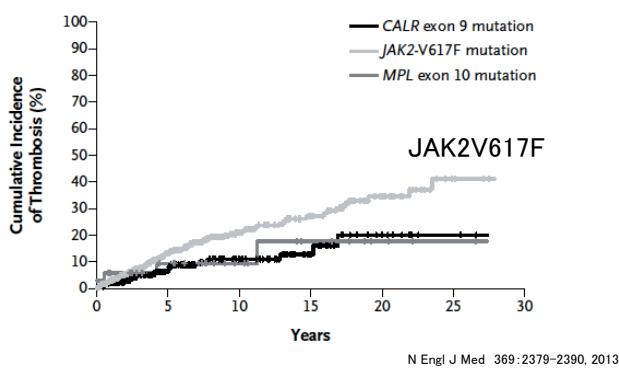


表3 血栓症危険度によるET患者の層別化

リスク因子	リスク群(risk category)		
	低(Low)	中(Intermediate)	高(High)
年齢 60歳以上もしくは血栓症の既往あり	No	No	YES
心血管事象因子あり	No	YES	Irrelevant
JAK2 V617F 遺伝子	No	YES	YES

心血管事象因子: 高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙。Irrelevant: 年齢60歳以上もしくは血栓症の既往があれば、心血管事象因子は無関係で高危険群となる。JAK2 V617F 遺伝子変異陽性ETは、上記リスク群層別化後1段階リスク群を移動させる。

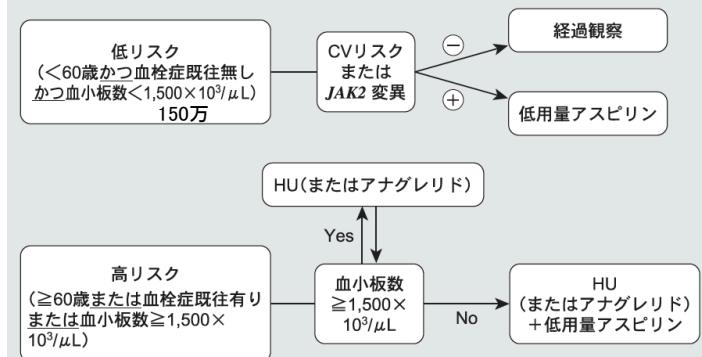
## 低用量アスピリン(バイアスピリン)

血小板機能を抑制 → 血栓予防

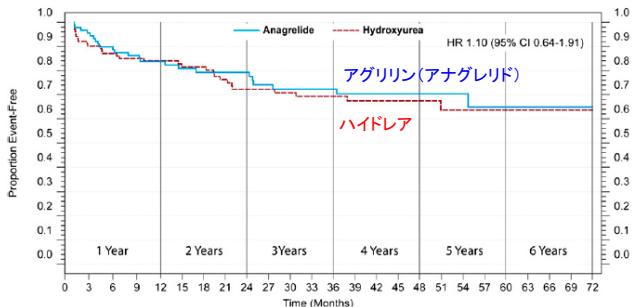
血小板数が150万以上の場合は、フォンヴィルブランド因子が血小板表面に吸着され、欠乏することによる出血傾向があるため、ハイドレアで100万以下に下がるまでは、低用量アスピリン(バイアスピリン)を投与しない

(血小板が多すぎると、かえって出血する)

## 本態性血小板血症(ET)の治療方針



## 本態性血小板血症(ET)の治療方針



(Blood. 2013;121(10):1720-1728)

## アナグレリド(アグリリン)とハイドレアのメタ解析

静脈血栓予防: アナグレリドが勝る

動脈血栓: ハイドレアが勝る

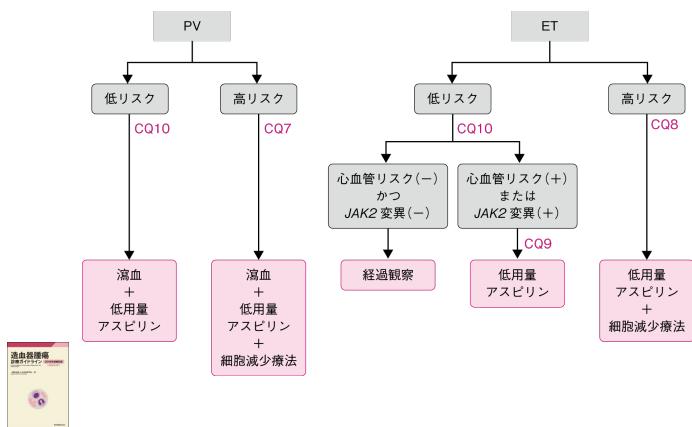
白血病化するリスクは同等  
(RR 1.50, 95 % CI 0.43-5.29)

ハイドレアで固形癌が多いという報告も

骨髄線維症への移行のリスクはハイドレアの方が低い  
(RR 0.33, 95 % CI 0.13-0.83)

J Thromb Thrombolysis (2015) 40:474-479

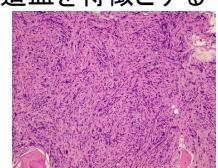
## 真性多血症(PV)、本態性血小板血症(ET)



## 原発性骨髄線維症(PMF)

骨髄線維化、脾腫、白赤芽球症、髄外造血を特徴とする疾患

約1/4が診断時無症状



末梢血: 涙滴赤血球、大型・巨大・奇形血小板  
骨髄: dry tap (骨髄の細胞が取れない)

発生頻度: 10万人対0.5~1.5/年 診断時平均年齢: 60歳  
性差: やや男性に多い

## 原発性骨髄線維症(PMF)診断基準(2016改訂)

大基準3項目すべてと小基準1項目以上を満たしている場合に診断

	prePMF	overt PMF
大基準	1. グレード1を超える細網線維化を伴わずに、巨核球の増殖と異形を認める。年齢に比して骨髓は過形成であり、顆粒球系細胞の増加と、しばしば赤血球系細胞の減少を伴う 2. 本態性血小板血症、真性多血症、慢性骨髄性白血病、骨髓異形成症候群、他の骨髄系腫瘍の診断基準に合致しない 3. JAK2, MPL, CALR 変異が存在 これらの変異を認めない場合は、他のクローニング性の増殖所見を認めるか、もしくは反応性の骨髄線維化が否定できる	1. 細網線維またはコラーゲン線維化(グレード2または3)を伴った巨核球の増殖と異形を認める  2. 本態性血小板血症、真性多血症、慢性骨髄性白血病、骨髓異形成症候群、他の骨髄系腫瘍の診断基準に合致しない 3. JAK2, MPL, CALR 変異が存在 これらの変異を認めない場合は、他のクローニング性の増殖所見を認めるか、もしくは反応性の骨髄線維化が否定できる
小基準	1. 貧血 2. 白血球数 > 11,000/ $\mu$ L 3. 触知可能な脾腫 4. 血清 LDH の増加	1. 貧血 2. 白血球数 > 11,000/ $\mu$ L 3. 触知可能な脾腫 4. 血清 LDH の増加 5. 末梢血に赤芽球、骨髓芽球の出現

### 予後因子

	IPSS	DIPSS	aaDIPSS	DIPSS Plus
年齢>65歳	1	1		1
持続する症状 <sup>*1</sup>	1	1	2	1
Hb<10g/dL	1	2	2	1
WBC>25,000/ $\mu$ L	1	1	1	1
未梢血芽球 $\geq$ 1%	1	1	2	1
血小板<10万				1
赤血球輸血依存 <sup>*2</sup>				1
予後不良染色体 <sup>*3</sup>				1

\*1 10%以上の体重減少、発熱、盗汗

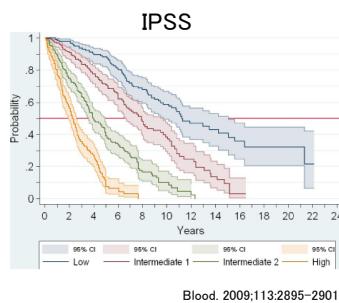
\*2 骨髄線維症に関連し、赤血球輸血による加療を要する症候性貧血、またはその既往

\*3 植株型あるいは括弧内の染色体異常を1つあるいは2つ含む [+8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), or 11q3 rearrangements]

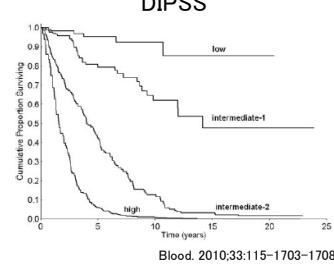
### リスク分類

	スコア合計			
低リスク	0	0	0	0
中間-1リスク	1	1,2	1,2	1
中間-2リスク	2	3,4	3,4	2,3
高リスク	$\geq 3$	5,6	$\geq 5$	$\geq 4$

## 骨髓線維症の生存率



## DIPSS



(予後)

5年生存率38%，平均生存期間は3.4年

主な死因は、感染症27%，出血6%，白血病化15%である。

(治療)

同種造血幹細胞移植が唯一の治癒的治療法

移植関連死亡率は27～43%、総生存率は30～40%

低リスク群は支持療法のみでも長期の生存が期待できる  
薬物療法

蛋白同化ホルモン、メルファラン、サリドマイド(未承認)、レナリドマイド(未承認)、ボマリドマイド、**ジャカビ(JAK2阻害薬)**

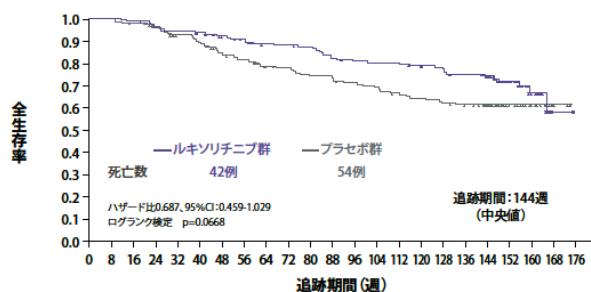
摘脾、脾照射

脾腫による腹部症状の改善、貧血に対する効果を有する  
脾摘に伴う死亡率が9%

(予後)

5年生存率38%，平均生存期間は3.4年

主な死因は、感染症27%，出血6%，白血病化15%である。



## ジャカビを急にやめたら、怖い

ルキソリチニブ治療によるサイトカイン産生抑制は可逆的

ルキソリチニブ中止に伴うサイトカイン過剰産生

骨髓線維症症状の著明な増悪

脾腫の再増大

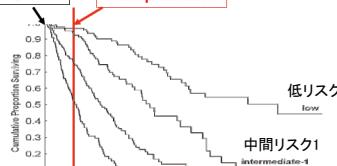
### 【対応】(適正使用ガイドより)

- ・時間をかけてゆっくりと漸減して中止する
- ・漸減と同時に副腎皮質ステロイドホルモン剤を使用

Mayo Clin Proc; 86: 1188-1191, 2011

Diagnosis

Transplantation



## 非移植

No Transplant

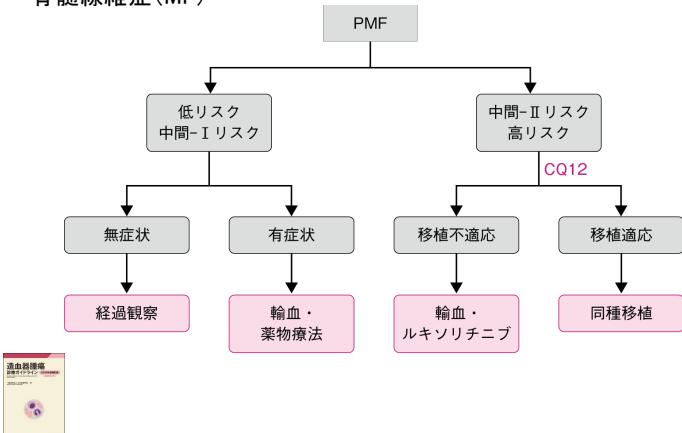
Passamonti F, et al. Blood. 2010;115:1703

## 移植

Transplant

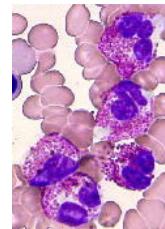
Scott et al. Blood. 2012; 119:2657

## 骨髓線維症(MF)



## 好酸球增多を呈する原因

- 1.アレルギー/過敏性疾患・感染症(喘息、薬剤性、寄生虫症など)
- 2.膠原病(結節性動脈炎、好酸性筋膜炎/筋炎など)
- 3.肺疾患(気管支拡張症、肺好酸球性肉芽腫症など)
- 4.心疾患(好酸球性心内膜線維症もしくは心内膜炎など)
- 5.皮膚疾患(アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、湿疹など)
- 6.消化管疾患(好酸球性腸炎など)
- 7.血液疾患、悪性腫瘍
  - 好酸球增多症候群
  - 慢性好酸球性白血病
  - ホジキンリンパ腫、慢性骨髓性白血病など
- 8.免疫系の疾患/異常
- 9.代謝異常(副腎不全など)



## 好酸球增多症候群(Hypereosinophilic syndrome; HES)/慢性好酸球性白血病(Chronic eosinophilic leukemia; CEL)

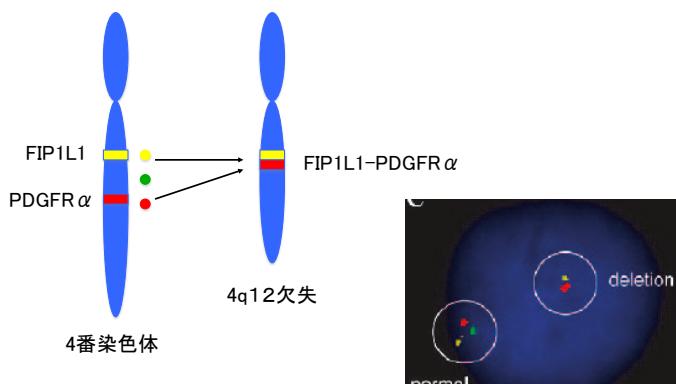
### 好酸球增多症候群(HES)

骨髄検査で好酸球增多以外の異常がなく  
クローナルなT細胞増殖も認めず  
末梢血の芽球が2%以下、かつ骨髄における芽球が5%以下、  
かつ染色体異常がなければHES

### 慢性好酸球性白血病(CEL)

骨髄検査で好酸球增多以外の異常がなく  
クローナルなT細胞増殖も認めず  
末梢血中の芽球が2%以上、もしくは骨髄における芽球が5%以上、  
もしくは染色体異常があればCEL

## 慢性好酸球性白血病(Chronic eosinophilic leukemia; CEL)



## グリベック、タシグナ、スプリセルの標的分子

グリベック	タシグナ	スプリセル	
ABL	ABL	ABL	BMX
ARG	ARG	ARG	TXK
<b>BCR-ABL</b>	<b>BCR-ABL</b>	<b>BCR-ABL</b>	LIMK1
KIT	KIT	KIT	DDR1
<b>PDGFR</b>	<b>PDGFR</b>	<b>PDGFR</b>	MYT1
DDR1	DDR1	SRC	ACK
NQO2	NQO2	YES	ACTR2B
		FYN	PTK6/Brk
		LYN	QIK
		HCK	QSK
		LCK	RAF1
		FGR	RET
		EPHA2	RIPK2
		EPHA3	SLK
		EPHA4	

### グリベック適応追加

好酸球增多症候群又は慢性好酸球性白血病については、染色体検査又は遺伝子検査によりFIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性であることが確認された患者に使用する。

Leuk Lymphoma 2008; 49:615-619.

## 骨髓異形成/骨髓増殖性腫瘍(MDS/MPD)

- ・慢性骨髓单球性白血病(CMML)
- ・若年性骨髓单球性白血病(JMML)
- ・非定型性慢性骨髓性白血病(aCML)
- ・骨髓異形成・骨髓増殖性腫瘍、分類不能型
- ・著名な血小板増加を伴い環状鉄芽球を有する不応性貧血

## 慢性骨髓单球性白血病(CMML)

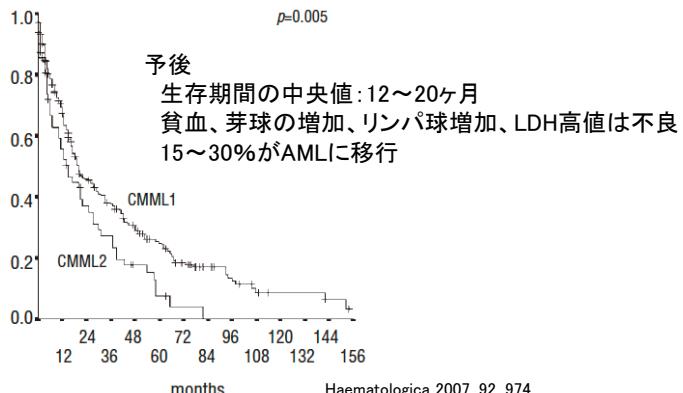
### (1)診断基準:

- ①遷延する単球増加(1000/ $\mu$ l以上)
- ②Ph1染色体陰性もしくはBCR-ABL陰性
- ③PDGFRAやPDGFRBの遺伝子再構成を認めない
- ④末梢血および骨髄における芽球(骨髓芽球、単芽球および前単球)比率が20%未満
- ⑤1系統以上の細胞に形態異常を認める

### WHO分類2016

- ・CMML-0: 芽球が骨髓<5%、末梢血<2%
- ・CMML-1: 芽球が骨髓5~9%、末梢血2%~5%
- ・CMML-2: 芽球が骨髓10~19%、末梢血5%~19%

## 慢性骨髓単球性白血病(CMML)

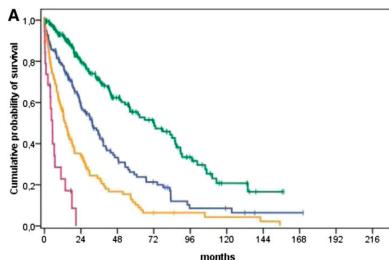


## リスク分類(CPSS)

Variable	Variable scores
WHO subtype	0 CMMI-1 blasts (including promonocytes) <5% in the PB and <10% in the BM
	1 CMMI-2 blasts (including promonocytes) from 5% to 10% in the PB and from 10% to 19% in the BM, or when Auer rods are present irrespective of blast count
FAB subtype	2 CMMI-MD (WBC count <13 × 10 <sup>9</sup> /L)
CMMI-specific cytogenetic risk classification*	Low CMMI-MP (WBC count ≥13 × 10 <sup>9</sup> /L)
RBC transfusion dependency†	Intermediate Yes High

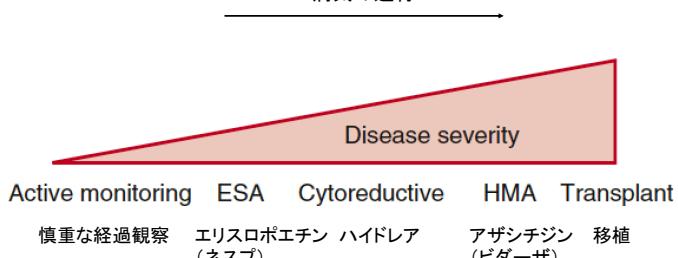
WBC, white blood cell.  
\*CMMI-specific cytogenetic risk classification: low, normal and isolated -Y; intermediate, other abnormalities, and high, trisomy 8, complex karyotype (≥3 abnormalities), and abnormalities of chromosome 7.

†RBC transfusion dependency was defined as having at least 1 RBC transfusion every 8 weeks over a period of 4 months.



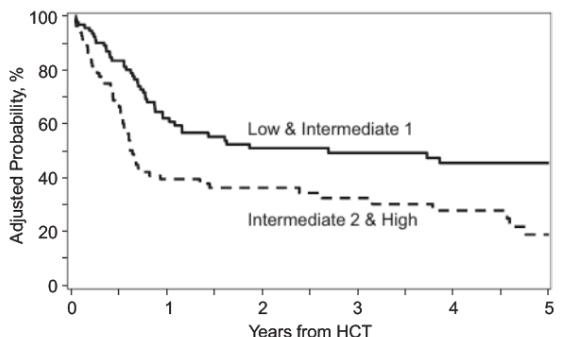
Blood. 2013;121(15):3005-3015

## 病気の進行



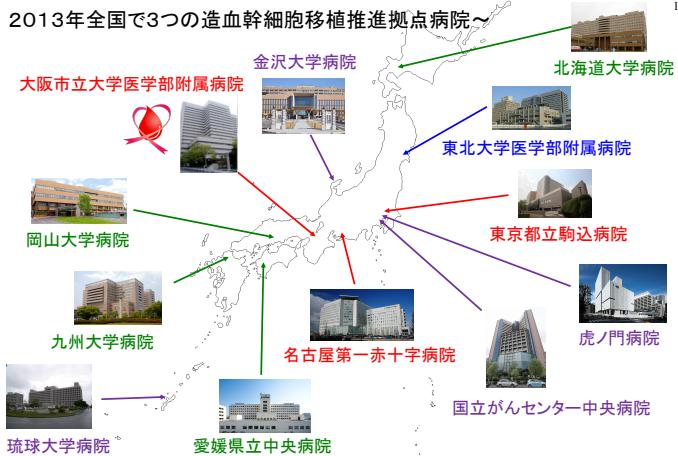
Blood. 2017;130(2):126-136

## 慢性骨髓単球性白血病(CMML)に対する同種移植(CPSS別)



Biol Blood Marrow Transplant 23 (2017) 767-775

2013年全国で3つの造血幹細胞移植推進拠点病院



移植相談外来を毎週木曜日の午前に開催しています（予約制です）



ご清聴ありがとうございます